

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 12 月 24 日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/106418 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/14, 209/16, 405/12, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 413/12, 498/06, A61K 31/4045, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/538, 31/55, 31/4545, 31/5383, A61P 1/16, 3/04, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07382

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-171400 2002 年 6 月 12 日 (12.06.2002) JP
特願2003-27529 2003 年 2 月 4 日 (04.02.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 2-8 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野 能秀 (UENO, Yoshihide) [JP/JP]; 〒545-0053 大阪府 大阪市 阿倍野区松崎町 2 丁目 3-3 7-1 1 2 Osaka (JP). 野

口 毅 (NOGUCHI, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒665-0835 兵庫県 宝塚市 旭町 1 丁目 1-1-9 1 1 Hyogo (JP). 廣田 浩太郎 (HIROTA, Kotaro) [JP/JP]; 〒561-0802 大阪府 豊中市 曾根東町 2 丁目 1-1-7-2 0 7 Osaka (JP). 沢田 信行 (SAWADA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒636-0934 奈良県 生駒郡平群町 初香台 4 丁目 4-8 Nara (JP). 梅染 卓志 (UMEZOME, Takashi) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県 西宮市 丸橋町 4-1 5-4 1 1 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰 (ISOBE, Yutaka); 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中 3 丁目 1-9 8 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

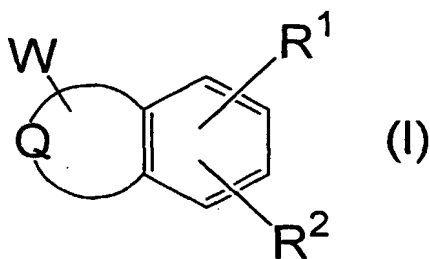
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

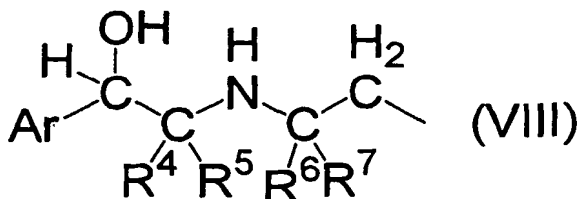
(54) Title: INDOLE, INDAZOLE, AND BENZAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インドール、インダゾール、およびベンズアゾール類



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein W represents a group represented by the following formula (VIII) bonded to a possible position on Q; Q in cooperation with W represents a group represented by the formula $-C(W)=C(R^{3A})-N(R^3)-$, etc.; R^{3A} represents hydrogen or (un)substituted lower alkyl; R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 each independently represents hydrogen or optionally substituted lower alkyl; R^1 represents (un)substituted lower alkyl, etc.; R^2 represents hydrogen, etc.; R^3 represents hydrogen, etc.; and Ar represents phenyl, etc.] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound or salt has irritative activity on a β -adrenergic receptor. They are useful as a therapeutic agent for obesity, etc.



(VIII)

[続葉有]

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

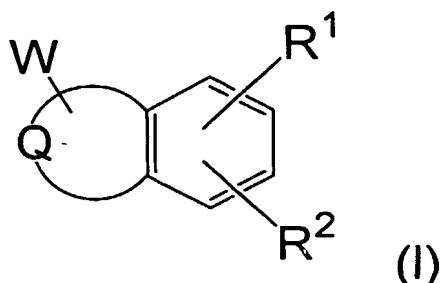
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

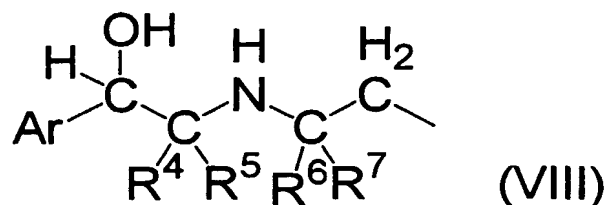
— 国際調査報告書

(57) 要約:

式 (1) :



〔式中、WはQ上の結合可能な位置に結合する、下記式 (V I I I) で表される基を表す。〕



QはWと共に式： $-C(W)=C(R^{3A})-N(R^3)-$ で表される基等を、 R^3 は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して水素原子または置換していてもよい低級アルキル基を、 R^1 は置換もしくは無置換の低級アルキル基等を、 R^2 は水素原子等を、 R^3 は水素原子等を、Arはフェニル基等を表す]

で表される化合物または薬学的に許容されるその塩は、 β 3-アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症等の治療剤として有用な化合物である。

Rec'd PTO 07 DEC 2004

1

明細書

インドール、インダゾール、およびベンズアゾール類

技術分野

- 5 本発明は、医薬品として有用である新規なインドール、インダゾール、およびベンズアゾール類およびその薬学的に許容される塩に関するものである。

従来技術

- 10 交感神経の β -アドレナリン受容体には β 1、 β 2および β 3として分類される3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

- 15 例えば、 β 1-アドレナリン受容体は主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 β 2-アドレナリン受容体は主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激はそれぞれ血管および気管支の拡張および子宮収縮の抑制をもたらす。また、 β 3-アドレナリン受容体は主に脂肪細胞、胆嚢および腸管に存在し、その他に脳、肝臓、胃、前立腺等にも存在することが知られており、当該受容体を介する刺激により脂肪の分解亢進作用、腸管運動の抑制作用、グルコースの取り込み促進作用、抗うつ作用等が引き起こされることが報告されている。

- 20 また、最近、ヒト膀胱にも主として β 3-アドレナリン受容体が存在し、 β 3-アドレナリン受容体刺激薬によりヒトの膀胱が弛緩することが報告されている。

これまでに多くの β 1-アドレナリン受容体刺激薬および β 2-アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤等として医療に供されている。

- 25 一方、 β 3-アドレナリン受容体刺激薬は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療薬としての有用性が見出されている。現在、優れた β 3-アドレナリン受容体刺激薬の開発に向けて研究開発が盛んに行われ、 β 3-アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物が知られているが（例えば、特開平11-255743号

公報参照)、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬として上市されるには至っていない。

それ故、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発が大いに望まれている。

- より好ましくは、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、
5 強力な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発が望まれている。

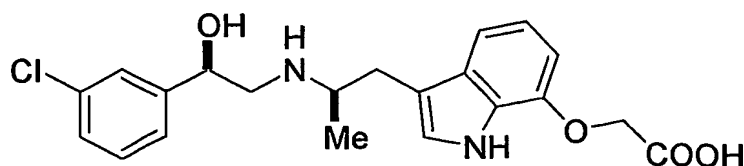
10 発明の開示

- 本発明が解決しようとする課題は、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬、より好ましくは、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬を提供することにある。

- 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究したところ、下記式(I)で表されるインドール、インダゾール、およびベンズアゾール類およびその薬学的に許容される塩が優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を成すに至った。

本発明者らはさらに、本発明の $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬のなかでも $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用の少ない化合物として、下記〔2〕の化合物を見出した。以下説明する。

- 25 発明者らは、特開平11-255743号公報に記載された式：



で表される化合物が、一般的に使用される $\beta 1$ および $\beta 2$ -アドレナリン受容体評価

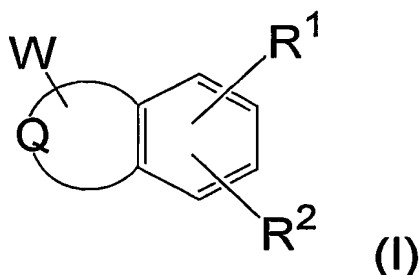
系（例えば本願試験例 1 に記載の方法）では $\beta 1$ および $\beta 2$ - アドレナリン受容体刺激作用が見られないが、組織を用いた評価系（例えば本願試験例 2 に記載の方法）では刺激作用を示すことを見出した。このことは、細胞系と組織を用いた検討結果の乖離としてセニット (Sennitt) らも指摘している問題である (J. Pharmacol. Exp. Ther. 285 巻, 1084~1095 頁, (1998 年))。

ここで本願発明者らはさらに検討した結果、下記〔2〕の R^1 が式： $-X-R^{1a}$ 、 $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ または $-X-R^{1a}-C(=O)OR^{1a}$ で表される基であり、ここで X が式： $-O-$ または $-S-$ で表される基であり、かつ R^{1a} が式： $-CR^{1f}R^{1g}-$ で表される基 (R^{1f} および R^{1g} はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは無置換のシクロアルカン環を形成する。但し、 R^{1f} および R^{1g} が同時に水素原子であることはない) である化合物が、同部分構造に於いて上記特開平 11-255743 号公報に記載された化合物のように R^{1f} および R^{1g} が同時に水素原子である化合物と比較して組織を用いた評価系に於いても $\beta 1$ および $\beta 2$ - アドレナリン受容体刺激作用が低いことを見出した。

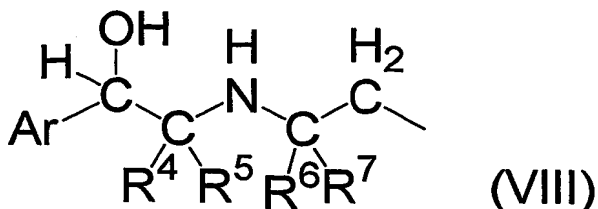
以上のことから、特に下記〔2〕の化合物は $\beta 1$ および/または $\beta 2$ - アドレナリン受容体刺激作用が低いことにより前記心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱された、医薬として優れた化合物であることがわかる。

20 本発明は、下記のものに関する。

〔1〕 式 (I) :



〔式中、 W は Q 上の結合可能な位置に結合する、下記式 (V I I I) で表される基を表す。〕



QはWと共に式： $-C(W)=C(R^{3A})-N(R^3)-$ 、 $-C(R^{3A})=C(W)-N(R^3)-$ 、 $-C(R^{3A})=C(R^{3B})-N(W)-$ 、 $-C(W)=N-N(R^3)-$ 、 $-C(R^{3A})=N-N(W)-$ 、 $-N=C(W)-N(R^3)-$ 、 $-N=C(R^{3A})-N(W)-$ 、 $-C(W)=N-O-$ 、または $-C(W)=N-S-$ で表される基を表す。

R^{3A} および R^{3B} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す。

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して水素原子または置換していてもよい低級アルキル基を表す。

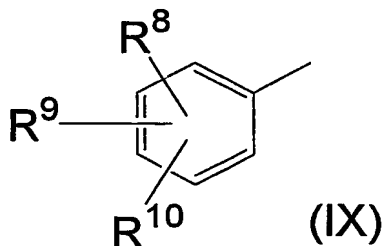
R^1 は置換もしくは無置換の低級アルキル基、または式： $-X-R^{1a}$ 、 $-C(=O)NR^{1a}$ 、 R^{1b} 、 $-X-R^{1c}$ 、 $-C(=O)OR^{1a}$ もしくは $-X-R^{1d}$ で表される基を表し（式中、Xは単結合または式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1c})-$ 、 $-N(R^{1c})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{1c})-$ 、 $-N(R^{1c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{1c})-$ 、または $-C(=O)NH SO_2-$ で表される基を表し、 R^{1c} は単結合、または置換もしくは無置換の低級アルキレン基を表し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロ環基を表すが、 R^{1a} および R^{1b} がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基を形成していてもよく（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたは置換されていてもよい）、 R^{1d} は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基（当該シクロアルキル基の $-CH_2-$ 基は、1または複数、同一または異なって、式： $-O-$ または $-N(R^{1a})-$ で表される基で置き換えられていてもよい）を表す。）

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルケニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基を表すか、または

R^1 と R^2 が一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

R^3 は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表すか、または R^1 と R^3 とが一緒になって式： $-X-R^1 \cdot -C(=O)-$ で表される 2 価の基を表す（但し、上記式のカルボニル基側の結合手が式 (I) の化合物の R^3 の結合する原子に結合する）。

Ar は以下の式 (IX)、式 (X)、または式 (XIII) で表される基を表す；
式 (IX)：



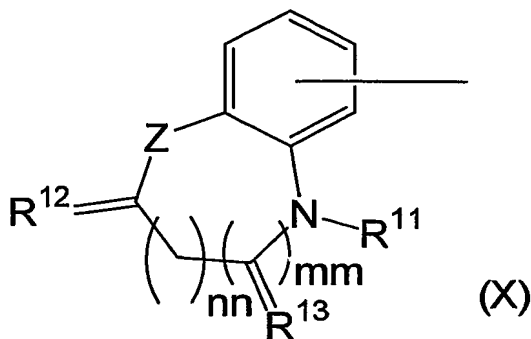
R^8 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシ基、水酸基、ニトロ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルアミノ基、置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニルアミノ基、または置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルアミノ基を表す。

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、アミノ基または置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、または、

R^8 、 R^9 、および R^{10} のうち2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、または、

- 5 R^8 、 R^9 、および R^{10} のうち2つが一緒になって式： $-NR^{8a}C(=O)C$
 $R^{8b}=CR^{8c}-$ で表される基 (R^{8a} 、 R^{8b} 、および R^{8c} は同一または異な
 って水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す)を形成してもよい
 。

- 但し、 R^1 が式： $-O-CH_2-C(=O)OR^{1a}$ で表される基であり、かつ、
 R^4 、 R^5 、 R^9 、および R^{10} がともに水素原子である場合、 R^8 は3位に置換した
 10 ハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基ではない。)で表される基、
 式 (X) :



(式中、Zは酸素原子または硫黄原子を表し、

- R^{11} は水素原子、低級アルキル基、または式： $-SO_2R^{14}$ もしくは式： $-N$
 15 $R^{15}R^{16}$ で表される基 (式中、 R^{14} は置換もしくは無置換の低級アルキル基、
 置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を、 R^{15} お
 よび R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、ま
 たは置換もしくは無置換のベンジル基を表す)を表し、

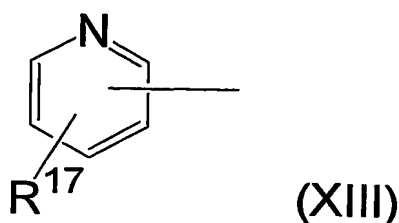
R^{12} は酸素原子、硫黄原子または H_2 を表し、

- 20 R^{13} は酸素原子または H_2 を表し、

nn および mm はそれぞれ0または1を表す。)

で表される基、または

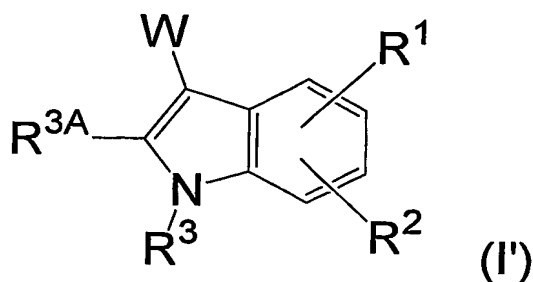
式 (XIII) :



(式中、 R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、またはシアノ基を表す) で表される基] で表される化合物または薬学的に許容されるその塩。

- [2] R^1 が式: $-X-R^{1a}-C(=O)NR^{1b}$ または $-X-R^{1a}-C(=O)OR^{1a}$ で表される基であるか、または R^1 と R^3 とが一緒になって式: $-X-R^{1a}-C(=O)-$ で表される 2 価の基を表し、ここで X が式: $-O-$ または $-S-$ で表される基であり、かつ R^{1a} が式: $-CR^{1f}R^{1g}-$ で表される基 (R^{1f} および R^{1g} はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは無置換のシクロアルカン環を形成する。但し、 R^{1f} および R^{1g} が同時に水素原子であることはない) である、[1] 記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[3] 式 (I') :



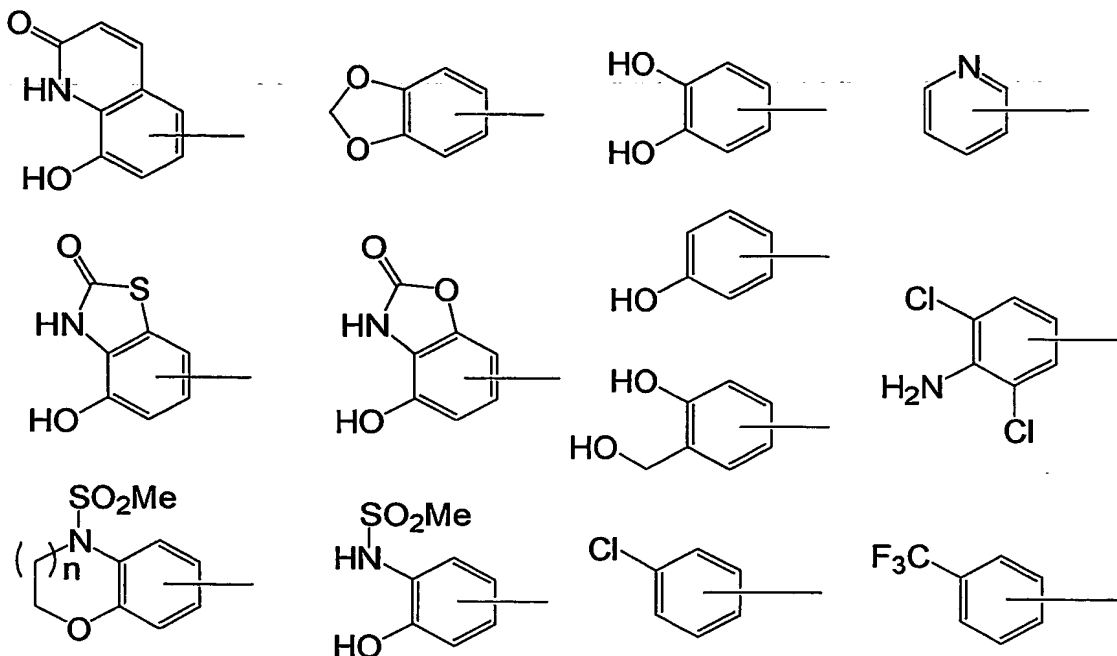
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3A} 、および W は [1] と同じ意味を表す。] で表される、[1] もしくは [2] 記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

- [4] R^1 が式 (I') で表される化合物のインドール環の 5、6、または 7 位に結合しており、 R^2 が水素原子である、[3] 記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[5] R^2 が水素原子以外の基であって、 R^1 または R^2 の一方が式 (I') で

表される化合物のインドール環の6位に結合しており、他方が7位に結合している、
 [3] 記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[6] Ar が下記の置換基群：



5 (式中、nは0、1、または2を表す)

から選ばれる基である、[1] - [5] のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[7] R^1 が式： $-X-R^1$ 、 $-C(=O)NR^1$ 、 R^1 または $-X-R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ で表される基であり、

10 Xが単結合または式： $-O-$ で表される基であり、

R^1 および存在する場合には R^1 がそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(i i) 無置換の低級アルキル基、

(i i i) 1または同一または異なって複数の置換基により置換された低級アルキル

15 基であって、当該置換基はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、水酸基、アルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、カルバモイル基、インドリル基、グアニジノ基、およびイミダゾリル基、ならびに水酸基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる、または

(iv) R^{1a} および R^{1b} が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるか、またはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）、

5 である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

〔8〕 R^1 が式： $-X-R^{1a}-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基であり、当該式中の式： $NR^{1a}R^{1b}$ で表される基が、N末端で上記式中のカルボニル基と結合したアミノ酸またはアミノ酸エステル残基であって、 R^{1a} および R^{1b} が環

10 を形成していない場合にはN末端の窒素原子上に R^{1a} が結合した基であり、

X および R^{1a} が単結合である、

〔7〕 記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

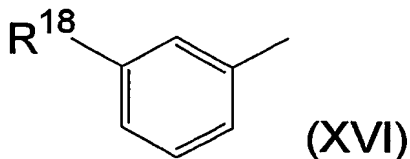
〔9〕 R^1 が式： $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基であり、

R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基であるか、または R^{1a} および R^{1b} がそれらが結合する窒素原子と一緒に形成して環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）を形成しており、

20 R^2 が水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、水酸基、または低級アルコキシ基であり、

R^4 および R^5 がともに水素原子であり、

A_r が式 (XVI) :



25 (式中、 R^{18} はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表される基である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔10〕 R^1 が式： $-X-CR^{1f}R^{1g}-C(=O)OR^{1a}$ で表される基で

ある、〔2〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔11〕 Xが式：—O—で表される基である、〔2〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔12〕 QがWと共に式： $-C(W)=C(R^3A)-N(R^3)-$ または $-C(R^3A)=C(W)-N(R^3)-$ で表される基を表す、〔1〕、〔2〕、〔6〕～〔11〕のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔13〕 〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

〔14〕 〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療剤。

〔15〕 治療が必要な患者に、〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を投与することからなる、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療方法。

〔16〕 〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療剤の製造のための使用。

発明を実施するための最良の形態

以下、本明細書で使われる用語について詳説する。なお、他に指示のない限り、それぞれの基の説明は、その基が他の置換基の一部である場合にも該当する。

「置換ベンゼン」、「置換フェニル基」および「置換アリール基」の置換基は1個または複数個置換していてもよく、そのような置換基としては、例えばハロゲン原子、C1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C1～C8アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$ (C1～C8アルキル) で表される基、カルボキシ基、C1～C8アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミド基、置換もしくは無置換のウレア基、置換もしくは無置換のスルホンアミド基、式： $-C(O)NHSO_2$ (C1

～C 8アルキル) で表される基等を挙げることができる(上記式において、 p は0、1または2である。以下同じ)。

「アリール基」としては、例えばフェニル、1-または2-ナフチル等の炭素原子数10以下のアリール基が挙げられる。

- 5 「アラルキル基」のアリール部分としては、例えばフェニル、1-または2-ナフチル等の炭素原子数10以下のアリール基が、アルキル部分としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素原子数5以下のアルキル基が挙げられる。代表的なアラルキル基は例えばベンジル基、1-または2-フェネチル基等が挙げられる。

- 10 「置換アラルキル基」の置換基は、アリール部分および/またはアルキル部分に1個または複数個置換していてもよく、そのような置換基としては、例えばハロゲン原子、C 1～C 8ハロアルキル基、C 1～C 8アルキル基、C 2～C 8アルケニル基、C 1～C 8アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$ (C 1～C 8アルキル) で表される基、カルボキシ基、C 1～C 8アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミド基、置換もしくは無置換のウレア基、置換もしくは無置換のスルホンアミド基、式： $-C(O)NH-SO_2$ (C 1～C 8アルキル) で表される基等を挙げることができる。

- 20 「アルキル基」には「低級アルキル基」が含まれる。「低級アルキル基」としては、別段の指摘がない限り、C 1～C 8の炭素数を持つ直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基が挙げられ、より具体的にはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチルのような直鎖または分枝鎖の基、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、2-メチルペンチルなどのようなさらに高級な同族体と異性体が挙げられる。

- 25 「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、および「置換アルキレン基」の置換基は1個または複数個置換していてもよく、そのような置換基としては、例えばハロゲン原子、C 1～C 8アルコキシ基、C 1～C 8アルコキシカルボニルオキシ基、C 3～C 8シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、水酸基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$ (C 1～C 8アルキル) で表される基、C 3～C 8シクロアルキル基、置換もしくは無置換のアミノ基、カルボキシ基、C 1～C 8アルコキシカルボニル基

1 2

、アリールオキシカルボニル基、アラキルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリール基、オキソ基等の基を挙げることができる。

「アルケニル基」には「低級アルケニル基」が含まれる。「低級アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数8以下の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。

「アルキレン基」には「低級アルキレン基」が含まれる。「低級アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の炭素原子数8以下の直鎖または分岐鎖のアルキレン基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルコキシ基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に酸素原子が1つ結合した基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルキルチオ基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に硫黄原子が1つ結合した基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルキルスルフィニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-SO-$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-SO_2-$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-OC(=O)-$ で表される基の酸素原子側が結合した基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルカノイル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-C(=O)-$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

「置換もしくは無置換のアルカノイルアミノ基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-NHC(=O)-$ で表される基の炭素原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C

13

8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が置換していてもよい基が挙げられる。

- 「置換もしくは無置換のアルキルアミノカルボニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-C(=O)NH-$ で表される基の窒素原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が置換していてもよい基が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、および沃素原子が挙げられる。

- 「置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基の水素が一つまたは両方が独立に、置換もしくは無置換のアルキル基で置換された基が挙げられる。

- 「置換もしくは無置換のアミド基」は、 $-NR^{19}COR^{20}$ で表される基であり、 R^{19} としては水素原子、C1～C8アルキル等が挙げられ、 R^{20} としては、C1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

- 「置換もしくは無置換のスルホンアミド基」は $-NR^{21}SO_2R^{22}$ で表される基であり、 R^{21} としては水素原子、C1～C8アルキル等が挙げられ、 R^{22} としては、C1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

- 「置換もしくは無置換のアルキルスルホニルアミノ基」は $-NR^{23}SO_2R^{24}$ で表される基であり、 R^{23} としてはC1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が挙げられ、 R^{24} としてはC1～C8アルキル基等が挙げられる。

「置換アミノ基」は、アミノ基の水素原子の一つまたは両方が独立に、例えばC1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C1～C8アルコキシ基、水酸基等の基で置換されたアミノ基を意味する。

14

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

5 $-CR^{1f}R^{1g}-$ で表される基の R^{1f} および R^{1g} が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成するシクロアルカン環としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの3～8員環シクロアルカン環から同一炭素原子上の2つの水素原子が結合手に変わったものが挙げられる。

10 「置換シクロアルキル基」および「置換シクロアルカン環」の置換基は1個または複数個置換していてもよく、置換基としてはアルキル基、アラルキル基の他、前記「置換アルキル基」の置換基と同様な基が挙げられる。

15 「ヘテロ環」としては、5員環もしくは6員環の芳香族ヘテロ環または飽和もしくは不飽和脂肪族ヘテロ環が挙げられ、例えばピリジン環、イミダゾール環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チアゾール環、イソチアゾール環、イソチアゾリン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、イソオキサゾリン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、ピラゾリン環、イミダゾリン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、ピロリジン環、ピペリジン環、などの、窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた1～4個のヘテロ原子と炭素原子で構成される5員環もしくは6員環ヘテロ環が挙げられる。

20 「ヘテロ環」の置換基としては、例えばハロゲン原子、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C1～C8アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$ (C1～C8アルキル) で表される基、カルボキシ基、C1～C8アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリアル基、アラルキル基や、置換可能であればオキシ基等の置換基が挙げられ、独立に1～2個選ばれる。

「ヘテロ環基」としては、上記「ヘテロ環」の水素原子が結合手に変わったものを意味し、「ヘテロ環基」の置換基としては、上記「ヘテロ環」の置換基と同様のものが挙げられる。

環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽

15

和環状アミノ基として具体的には、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ等が挙げられる。

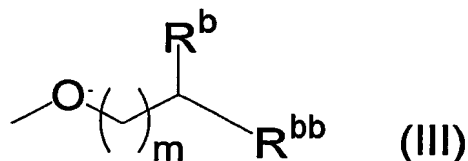
環中に式：—O—または—NH—で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基の置換基としては上記「ヘテロ環」の置換基と同様のものが挙げられる。

「アミノ酸残基」とは、アミノ酸のN末端の水素原子が結合手に変わった基を意味する。「アミノ酸エステル残基」とは、アミノ酸残基のカルボキシル基（複数ある場合には少なくとも1つ）の水素原子がアルキル基、アリアル基、またはアラルキル基に置き換わった基が挙げられる。

インドリル基としては1-インドリル基および2-インドリル基が挙げられる。

イミダゾリル基としては2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、および5-イミダゾリル基が挙げられる。

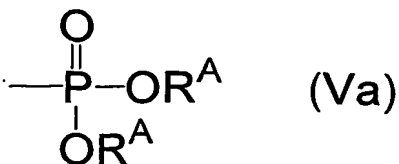
式（I）で表される化合物の R^1 が、式：—X— R^1 、—C(=O)OR 1 で表される基である場合、より具体的には次の式で表される基が挙げられる。



（式中、 R^b は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 R^{bb} は置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 m は0～3の整数である）で表される基。

式（I）で表される化合物の R^1 が、式：—X— R^1 で表される基である場合、より具体的には式：—O(CH₂)_p— R^c で表される基

（式中、 R^c は置換もしくは無置換の低級アルカノイル基、水酸基、シアノ基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のヘテロ環基、置換もしくは無置換のモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または下記式（Va）：

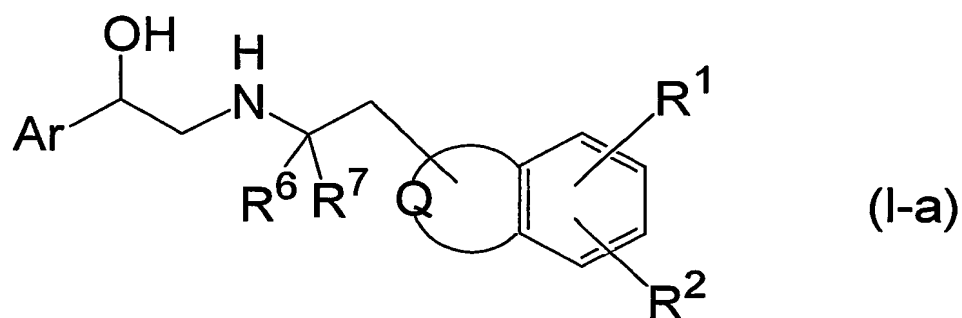


(式中、 R^4 は水素原子または低級アルキル基を表す)で表される基を表し、 p は1-4の整数を表す)が挙げられる。

本発明の化合物は、例えば以下に述べる方法により製造することができる。

5 製法(a) :

本発明化合物のうち、式(VIII)における置換基 R^4 および R^5 が水素原子である化合物、すなわち、下記式(I-a) :

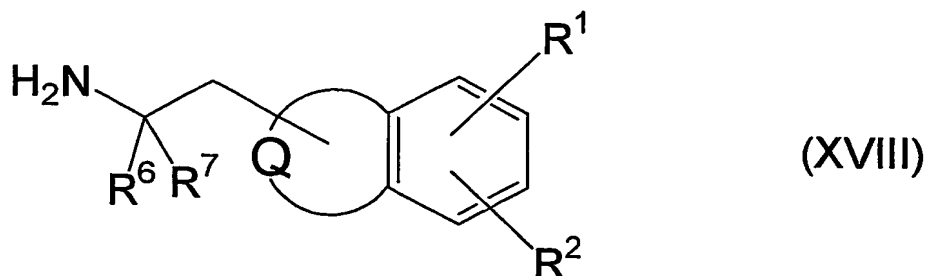


10 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、およびArは前記と同じ意味を表す。Qは、式： $ArCH(OH)CH_2NHCR^6(R^7)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。]で表される化合物は、下記式(XVII) :



[式中、Arは前記と同じ意味を表す]

15 で表される化合物を下記式(XVIII) :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、および R^7 は前記と同じ意味を表す。Qは、式： $H_2NCR^6(R^7)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。]

で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

本反応は適当な溶媒中または無溶媒下で行われる。使用する溶媒は原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであり、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、ペントルエンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチル、*N, N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は単独でまたは2種以上混合して用いられる。

- 10 なお、式(XVII)で表される化合物が塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩のような酸付加塩の形である場合には、本反応は塩基の存在下に行われる。

- 15 塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属塩、またはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられる。

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常、室温ないし約150℃、好ましくは約25℃ないし約100℃である。

- 20 本製法において、原料化合物である式(XVI)で表される化合物および式(XVII)で表される化合物が不斉炭素を有している場合、その不斉炭素に関する立体配置は、生成物である式(I-a)で表される化合物において保持されている。すなわち、例えば、*R*体である式(XVI)で表される化合物と、*R*体である式(XVII)で表される化合物からは(*R, R*)の立体配置を有する本発明化合物が得られる。

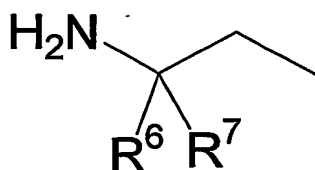
- 25 前記式(XVI)で表される化合物の光学活性体は、文献記載の方法(例えばBloom, J. D. らの方法(J. Med. Chem., 35, 3081-3084(1992))、またはElie, E. L. およびDelmonte, D. W. の方法(J. Org. Chem., 21, 596-597(1956)))に準じて製造することができる。

前記式(XVII)で表される化合物の光学活性体は、文献記載の方法(例えば

Repke, D. B. および Ferguson, W. J. の方法 (J. Heterocycl. Chem., 13, 775-778 (1976)) に準じて製造することができる。

前記式 (XVII I) で表される原料化合物は、文献 (例えば J. Org. Chem., 25, 1548-1558 (1960)) に記載の方法に従って製造することができる。

- 5 また例えば、上記式 (XVII I) で表される原料化合物のうち、下記部分構造 W' :



[式中、R⁶ および R⁷ は前記と同じ意味を表す]

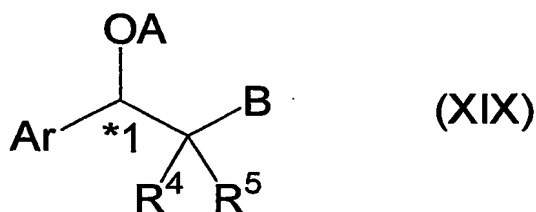
- 10 で表される部分がインドール環、インダゾール環の3位に結合している化合物は、文献 (例えば J. Org. Chem., 51, 4294-4295 (1986)、Tetrahedron Lett., 41, 4363-4366 (2000) など) に記載の方法に従って製造することができる。

- 15 また、上記式 (XVII I) で表される原料化合物のうち、部分構造 W' がインドール環の1位、ベンズイミダゾール環の1位または3位、およびインダゾール環の1位に結合している化合物は、文献 (例えば J. Med. Chem., 40, 2003-2010 (1997)、Aust. J. Chem., 46, 1177-1191 (1993) など) に記載の方法に従って製造することができる。

- 20 また、上記式 (XVII I) で表される原料化合物のうち、部分構造 W' がインドール環の2位に結合している化合物は、文献 (例えば J. Heterocyclic Chem., 36, 921-926 (1999) など) に記載の方法に従って製造することができる。

製法(b) :

製法 (a) の別法として、式 (I) で表される本発明化合物は、下記式 (XIX)



[式中、 R^4 、 R^5 、およびArは前記と同じ意味を表す。Aは水酸基の保護基を表し、Bは臭素原子またはヨウ素原子を表し、*1は不斉炭素原子を意味する。]

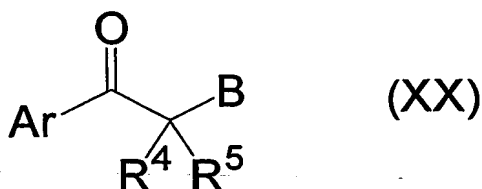
で表される化合物と前記式(XVII)で表される化合物とを反応させ、保護基A
5 を脱保護することにより得られる。

水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、ベンジル基またはtert-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。これらの水酸基の保護基の導入に際しては公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の導入においては、ジメチルホルム
10 アミドなどの溶媒中、炭酸カリウム存在下1ないし2倍モルの臭化ベンジルと1.1倍モルのヨウ化ナトリウムを加え、室温で反応させる。また、トリエチルシリル基の導入は、ピリジンなどの溶媒中、1.2ないし2倍モルの塩化トリエチルシリルなどのシリル化剤と0℃から30℃で、1ないし3時間反応させる方法が挙げられる

式(XIX)で表される化合物と式(XVII)で表される化合物とのカップリング反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、式(XIX)で表される化合物に対して、式(XVII)で表される化合物を1ないし1.5倍モル使用し、プロトンのトラップ剤としてのトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、室温から90℃で、好ましくは60℃で5ないし10時間加熱する。脱保護の条件として、保
15 護基Aがベンジル基である場合には、通常、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素添加反応により脱保護することができる。保護基Aがベンジル基またはメチル基などである場合は、通常、塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護することができる。保護基Aがトリエチルシリル基などである場合は、通常、テトラヒドロフラン中酢酸と3ないし5倍
20 モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で30分ないし5時間処理することにより脱保護することができる。

20

式 (X I X) で表される化合物は、例えば式 (X X)



[式中、 R^4 、 R^5 、Ar、およびBは前記と同じ意味を表す。]

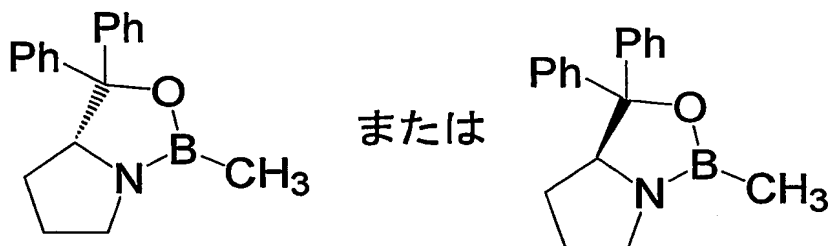
で表される化合物を下記の方法等により還元し、次いで、水酸基を保護して得られる

5

即ち、式 (X X) で表される化合物の還元は、得ようとする式 (X I X) で表される化合物の水酸基の立体 (* 1) がラセミの場合は、ボランや水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤により還元することにより得られる。反応は通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中で、 0°C ～溶媒の沸点の温度範囲で行われる。

10

また、式 (X I X) における * 1 に関して、R または S の光学異性体を得ようとする場合には、式：



などのキラル補助剤を用いて行えばよい。即ち、式 (X X) で表される化合物を上記
2つのキラル補助剤のうちいずれかの存在下、ボランで還元することにより得られる。
上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらの
キラル補助剤の調製およびその反応は文献 (例えばコーリー (E. J. Corey) ら、ジャーナル
オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 56 巻、442 頁、1991 年) に従って行えばよい。

15

20

式 (X X) で表される化合物を還元後、臭素原子 (ブロム体) からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、ブロム体に対して3ないし10倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化

21

剤と還流温度で1ないし3時間加熱する方法が挙げられる。

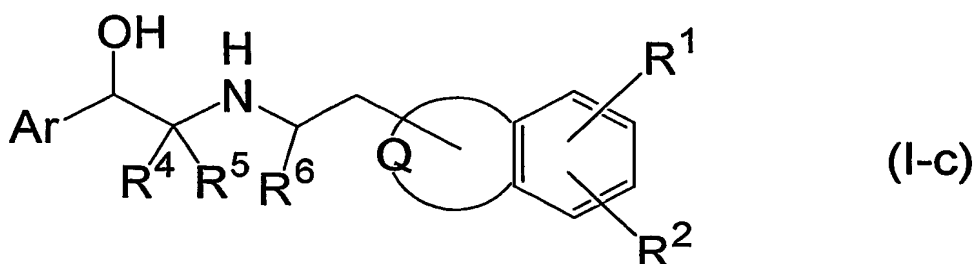
その後、さらに前述の水酸基の保護の方法により、水酸基をトリエチルシリル基などの保護基で保護することにより、式(XIX)で表される化合物を得ることができる。

- 5 式(XX)で表される化合物は、文献(例えば、ラーセン(A. A. Larsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 1967年、10巻、462頁またはカイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 1974年、17巻、49頁)に記載の方法により合成できる。

10

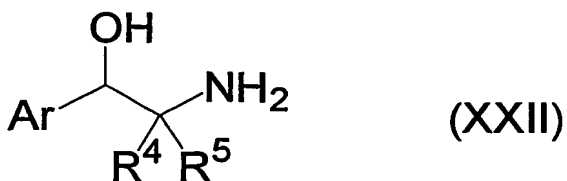
製法(c)：

製法(a)および製法(b)の別法として、本発明化合物のうち、式(I)における置換基 R^7 が水素原子である化合物、すなわち、下記式(I-c)：



- 15 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、およびArは前記と同じ意味を表す。Qは、式： $ArCH(OH)CR^4(R^5)NHCH(R^6)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、Qは式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。]

で表される化合物は、下記式(XXII)：

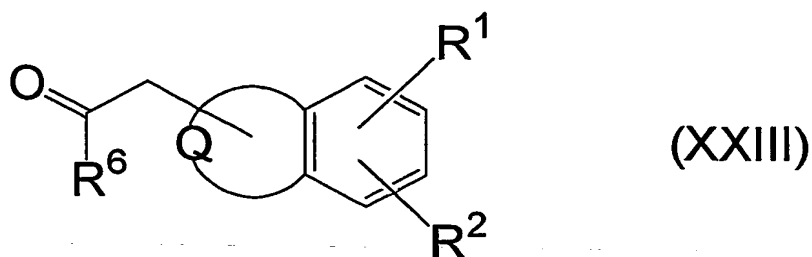


20

[式中、 R^4 、 R^5 、およびArは前記と同じ意味を表す]

で表される化合物を下記式(XXIII)：

22



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^6 は前記と同じ意味を表す。Qは、式： $R^6-C(=O)-CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。〕

- 5 5 で表される化合物と還元条件下に反応させることにより製造することができる。

本製法における「還元条件下に反応させる」方法としては、カルボニル基に影響を及ぼすことなく、反応の途中で形成されるイミン部分のみを還元し得る還元剤の存在下または接触還元触媒の存在下に式(XXII)で表される化合物と式(XXIII)で表される化合物を反応させることが挙げられる。

- 10 10 ここで用いられる還元剤としては、例えば水素化シアノホウ素ナトリウムが挙げられ、接触還元触媒としては、例えばパラジウム、酸化白金等が用いられる。

本反応は、還元剤または接触還元触媒の存在下で適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が好適である。反応温度は、還元剤を用いるときは通常約20～約80℃の範囲から選ばれ、接触還元触媒を用いると

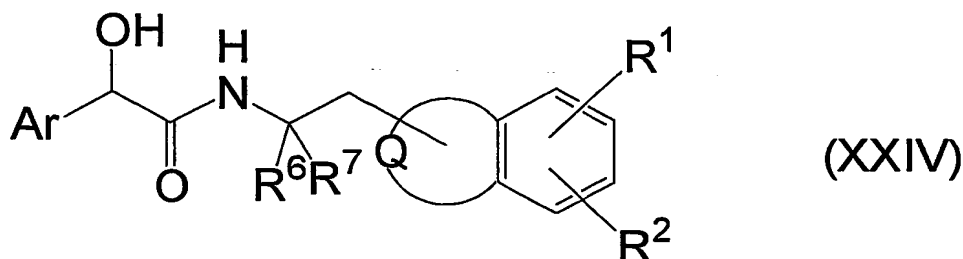
- 15 15 きは、通常約10℃～約25℃の範囲である。

出発原料として用いられる式(XXII)で表される化合物は、市販のエナンチオマー混合物を常法に従い光学分割するか、文献記載の方法等により製造することができる(例えば、J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978～981ページ(1977年))。

- 20 20 また、出発原料として用いられる式(XXIII)で表される化合物は、文献記載の方法等により製造することができる(例えば、J. Org. Chem., 55巻, 4号, 1390～1394ページ(1990年)、Chem. Pharm. Bull., 45巻, 5号, 932～935ページ(1997年)、Heterocycles, 32巻, 10号, 1923～1931ページ(1991年))。

製法(d) :

製法(a)、製法(b)、および製法(c)の別法として、式(I-a)で表される化合物は、下記式(XXIV) :

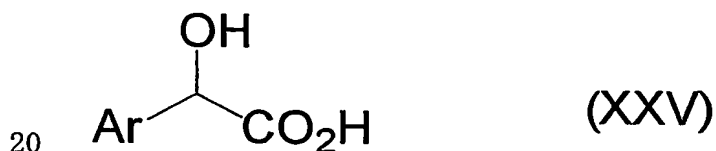


- 5 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、およびArは前記と同じ意味を表す。Qは、式： $ArCH(OH)C(=O)NHC(R^6)(R^7)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。]で表される化合物を還元することによって製造することができる。

- 10 本製法は、溶媒中、還元剤の存在下に実施される。ここで使用し得る還元剤としては、例えばジボラン、水素化アルミニウムリチウムおよびそのアルコキシ錯体または遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンまたはカルボン酸(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類が挙げられる。反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0℃ないし約160℃である。
- 15

本製法において、原料化合物である式(XXIV)で表される不斉炭素に関する立体配置は生成物において保持されている。

上記反応の原料である式(XXIV)で表される化合物は、例えば下記式(XXV) :



[式中、Arは前記と同じ意味を表す]

で表される化合物を前記式(XVII)で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

式 (XXV) で表される化合物と式 (XVII) で表される化合物との反応は、
N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ
プロピル) カルボジイミド塩酸塩、N, N' - カルボニルジイミダゾール、N, N' - カ
ルボニルジコハク酸イミド、1 - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒ
5 ドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮
合剤の存在下に実施することができる。縮合剤として N, N' - ジシクロヘキシルカル
ボジイミドまたは 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩
酸塩を用いる場合には、N - ヒドロキシコハク酸イミド、1 - ヒドロキシベンゾトリ
アゾール等を添加して反応させてもよい。

10 本反応は適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば製法 (a) で述べた溶媒が
挙げられる。また、式 (XVII) で表される化合物は製法 (a) で述べたのと同様
に酸付加塩の形で使用でき、この場合の反応は、トリエチルアミン、トリブチルア
ミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリンのような有機塩基の存在
下で行われる。反応温度は、通常約 20℃ ないし約 50℃ である。

15 式 (XXV) で表される化合物および式 (XVII) で表される化合物における
不斉炭素に関する立体配置は、生成物 (式 (XXIV) で表される化合物) において保
持されている。

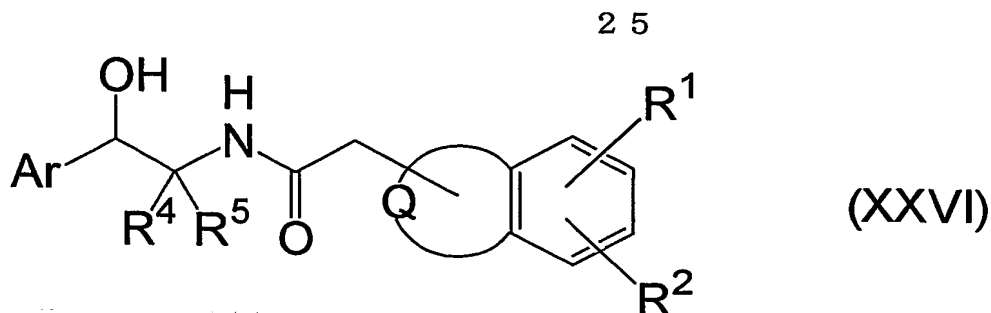
式 (XXV) で表される化合物の光学活性体は、文献 (例えば Collet, A. および
Jacques, J. の方法 (Bull. Soc. Chim. France, 3330 - 3334 (1973))

20) に記載の方法に準じて製造することができる。

前記式 (XVII) で表される化合物の光学活性体は、例えば公開特許公報昭和
63 年第 22559 号に記載の方法に準じて製造することができる。

製法 (e) :

25 製法 (a)、製法 (b)、製法 (c) および製法 (d) の別法として、式 (I - a
) で表される化合物は、下記式 (XXVI) :



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、およびArは前記と同じ意味を表す。Qは、式： $ArCH(OH)CR^4(R^5)NHC(=O)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。〕

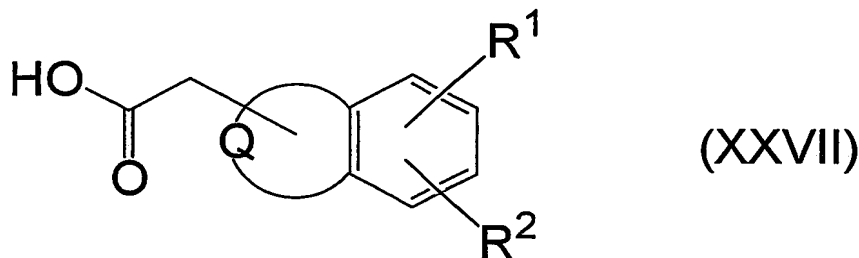
5 で表される化合物を還元することによって製造することができる。

本製法は、溶媒中、還元剤の存在下に実施される。ここで使用し得る還元剤としては、例えばジボラン、水素化アルミニウムリチウムおよびそのアルコキシ錯体または遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンまたはカルボン酸（例えば酢酸、トリフルオロ酢酸）を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

10 。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類が挙げられる。反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0℃ないし約160℃である。

本製法において、原料化合物である式(XXIV)で表される不斉炭素に関する立体配置は生成物において保持されている。

15 上記反応の原料である式(XXVI)で表される化合物は、例えば下記式(XXVII)：



〔式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。Qは、式： $HOC(=O)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。〕で表される化合物を前記式(XXVI)で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

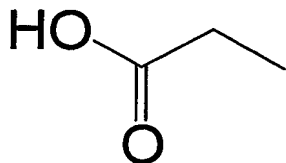
20

式 (XXVII) で表される化合物と式 (XXII) で表される化合物との反応は、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、*N,N'*-カルボニルジイミダゾール、*N,N'*-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下を実施することができる。縮合剤として *N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、*N*-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を添加して反応させてもよい。

10 本反応は適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば製法 (a) で述べた溶媒が挙げられる。また、式 (XVII) で表される化合物は製法 (a) で述べたのと同様に酸付加塩の形で使用でき、この場合の反応は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリンのような有機塩基の存在下で行われる。反応温度は、通常約 20℃ ないし約 50℃ である。

15 式 (XXVII) で表される化合物および式 (XXII) で表される化合物における不斉炭素に関する立体配置は、生成物 (式 (XXV) で表される化合物) において保持されている。

式 (XXV) で表される化合物のうち、下記部分構造 W” :



20 で表される部分がインドール環、ベンズイソオキサゾール環の 3 位に結合している化合物は文献 (例えば J. Biological Chemistry, 23, 12685-12689 (1985), J. Heterocycl. Chem., 6, 279-283 (1969)) に記載の方法に従って製造することができる。

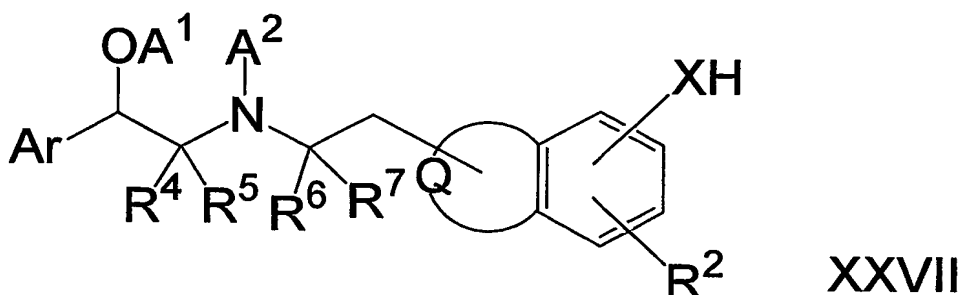
また、上記式 (XXV) で表される原料化合物のうち、部分構造 W” がベンズイミダゾール環の 2 位に結合している化合物は、文献 (例えば Bull. Soc. Chim. Belg, 100, 277-286 (1991)) に記載の方法に従って製

造することができる。

- また、上記式 (XXV) で表される原料化合物のうち、部分構造W'' がベンズイソチアゾール環の3位に結合している化合物は、文献 (例えば J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 3006 (1972) など) に記載の方法に従って製造することができる。

製法 (f) :

- 本発明化合物のうち、 R^1 が式: $-X-R^{1a}$ 、 $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ または $-X-R^{1a}$ 、 $-C(=O)OR^{1a}$ で表される基であり、Xが式: $-O-$ または $-S-$ で表される基である化合物は、下記式 (XXVII) :



- [式中、 A^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 A^2 は水素原子またはアミノ基の保護基を表し、X、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 およびArは前記と同じ意味を表す。Qは、式: $ArCH(OA^1)CR^4(R^5)NA^2CR^6(R^7)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式 (I) で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。]

- で表される化合物を、式: YR^{1a} 、 $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ または YR^{1a} 、 $-C(=O)OR^{1a}$ (式中Yはアルコール反応性残基を意味し、 R^{1a} 、 R^{1b} は前記と同じ意味を表す) で表される化合物と反応させたのち、必要に応じて脱保護を行うことにより製造することができる。

「アルコール反応性残基」としては、例えばハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等の低級アルキルスルホニルオキシ基及びベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

- 「水酸基の保護基」として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例え

ば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられる。

「アミノ基の保護基」としては、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、フタルイミド基、*p*-トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、メタンスルホニル基及びベンジル基等が挙げられ、好ましくは *tert*-ブトキシカルボニル基である。

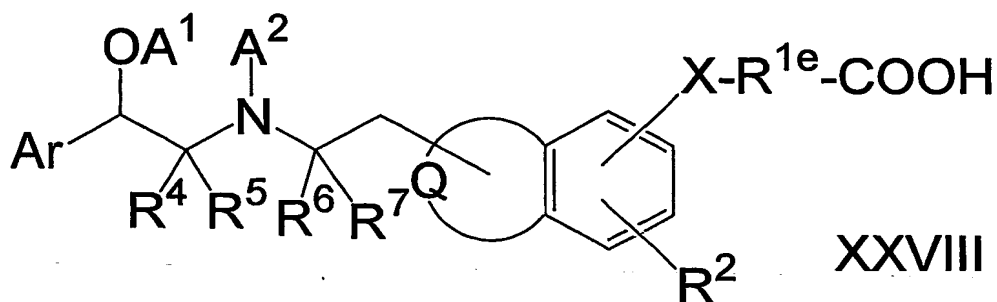
- 10 反応温度は用いる原料化合物の種類によって異なるが、通常約 50℃～約 200℃である。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが挙げられ、これら
- 15 の溶媒はそれぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

- 本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ等の無機塩基及びトリエチルアミン、トリブチルアミン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げら
- 20 れる。また Y が塩素又は臭素である化合物を用いるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物及び塩化テトラ *n*-ブチルアンモニウム等のハロゲン化テトラアルキルアンモニウムを添加すると反応は円滑に進行する。

製法 (g) :

- 25 本発明化合物のうち、 R^1 が式： $-X-R^{1a}-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基である化合物はまた、下記式 (XXVII) :

29



〔式中、X、R^{1a}、A¹、A²、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ およびArは前記と同じ意味を表す。Qは、式：ArCH(OA¹)CR⁴(R⁵)NA²CR⁶(R⁷)CH₂—で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。〕

で表される化合物を、式：HNR^{1a}R^{1b}（式R^{1a}、R^{1b}は前記と同じ意味を表す）で表される化合物と縮合反応させたのち、必要に応じて脱保護を行うことにより製造することができる。

本縮合反応において用いられる有機溶媒としては、反応に不活性な有機溶媒、例えば四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDC=WSC I)およびその塩酸塩(WSC I·HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等のペプチド結合形成に繁用される縮合剤や、カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホロアジド等が挙げられる。

また、縮合反応の速度を促進したり副反応を抑制したりする目的で使われる添加剤としては、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)や、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)等が挙げられる。

反応は室温から還流温度の範囲の条件が好ましく、反応時間は30分から24時間程度が好ましい。

製法 (h) :

5 本発明化合物のうち、 R^1 が式： $-X-R^{1a}-C(=O)-NR^{1a}R^{1b}$ で表される基である化合物はまた、上記式 (XXVII) で表される化合物のカルボキシル基を酸ハライドにして活性化したのち、式： $HNR^{1a}R^{1b}$ (式 R^{1a} 、 R^{1b} は前記と同じ意味を表す) で表される化合物と縮合反

応を行い、脱保護を行うことにより製造することができる。

10 式 (XXVII) の化合物を酸ハライドとするには、式 (XXVII) の化合物とヘキサメチル亜リン酸トリアミド・四塩化炭素、トリフェニルホスフィン・四塩化炭素、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリル等とを溶媒中で反応させる。反応は、通常室温で30分間～2時間攪拌して行われる。ここで用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン等が挙げられる。

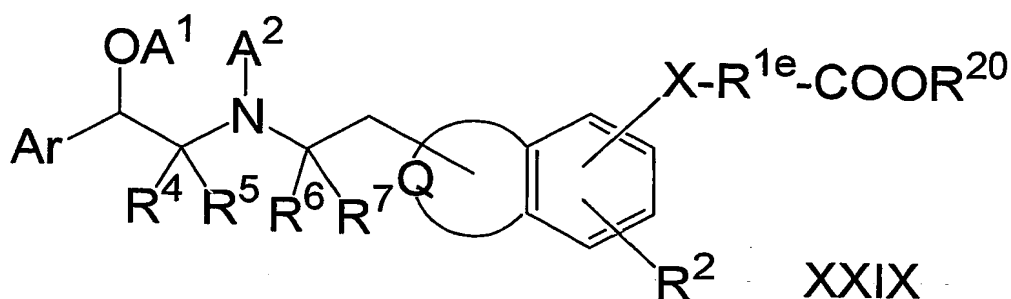
縮合反応において用いられる有機溶媒としては、反応に不活性な有機溶媒、例えば四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。塩基の存在下反応を促進させて

20 もよい。反応温度は通常約 -10°C ～ 120°C 、好ましくは約 0°C ～ 100°C で行われる。反応時間は通常1～48時間好ましくは1～24時間である。塩基としては例えばトリエチルアミン等のアルキルアミン類、*N*-メチルモルホリン、ピリジン等の環状アミン類、*N,N*-ジメチルアニリン、*N,N*-ジエチルアニリン等の芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩等が用いられる。

製法 (i) :

本発明化合物のうち、 R^1 と R^3 とが一緒になって式： $-X-R^{1a}-C(=O)-$ で表される2価の基を表す化合物は、下記式 (XXIX) :

31



[式中、X、R^{1e}、A¹、A²、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ およびArは前記と同じ意味を表し、R²⁰は低級アルキル基を表す。Qは、式：ArCH(OA¹)CR⁴(R⁵)NA²CR⁶(R⁷)CH₂—で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。]

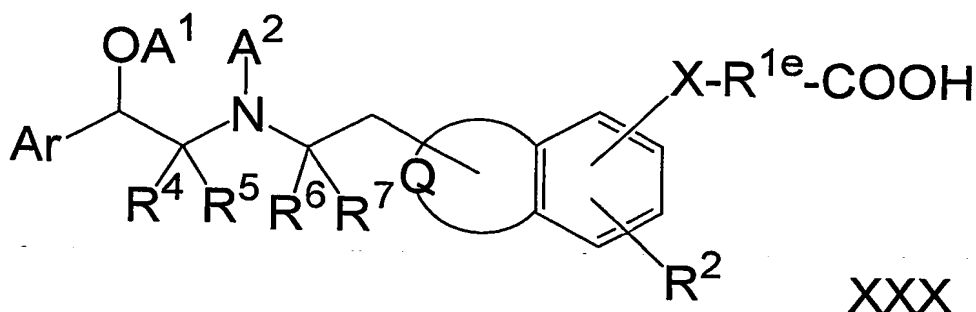
で表される化合物を分子内環化反応させたのち、必要に応じて脱保護を行うことにより製造することができる。

本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ等の無機塩基及びトリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられる。

反応温度は用いる原料化合物の種類によって異なるが、通常約50℃～約200℃である。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で又は2種以上を混合して用いられる。

20 製法(j)：

本発明化合物のうち、R¹とR³とが一緒になって式：-X-R^{1e}-C(=O)-で表される2価の基を表す化合物はまた、下記式(XXX)：



〔式中、X、 R^{1e} 、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 およびAr は前記と同じ意味を表す。Qは、式： $ArCH(OA^1)CR^4(R^5)NA^2CR^6(R^7)CH_2-$ で表される基がWの代わりに置換している他は、式(I)で表される化合物に於ける定義と同じ意味を表す。〕

で表される化合物を分子内環化反応させたのち、必要に応じて脱保護を行うことにより製造することができる。

本縮合反応において用いられる有機溶媒としては、反応に不活性な有機溶媒、例えば四塩化炭素、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (EDC=WSC I) およびその塩酸塩 (WSC I · HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 等のペプチド結合形成に繁用される縮合剤や、カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリアジド等が挙げられる。

また、縮合反応の速度を促進したり副反応を抑制したりする目的で使われる添加剤としては、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu) や、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (HOObt) 等が挙げられる。

反応は室温から還流温度の範囲の条件が好ましく、反応時間は30分から24時間程度が好ましい。

本発明の前記式(I)で表される化合物は、常法に従いその薬学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼン
5 スルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、
10 リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

本発明の化合物には水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶
15 法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。

またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により酸付加塩または遊離塩基の形をとる。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩または遊離塩基の形に変換することができる。

20 前記各製法によって得られる本発明の化合物または原料化合物がラセミ体またはジアステレオマー混合物である場合には、常法、例えば欧州特許出願公開第455006号明細書に記載の方法に従って各立体異性体に分離することができる。

なお、以上説明した反応において、特定の保護基を例示した場合に限らず、各出発化合物がカルボキシル基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合
25 には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的化合物を製造することができる。保護、脱保護の方法としては各々の保護基に応じ、文献(例えば、Green, T. W. およびWuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.

(1999)に記載の方法により行うことができる。

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、
5 例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、
10 例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1～2000mg 好ましくは1～200mgを1回または数回(例えば2～4回)に分けて投与することができる。

実施例

15 以下に、参考例、実施例および試験例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

参考例1

(R) - 2 - クロロ - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

(-) - B - クロロジイソピノカンフェイルボラン [(-) - DIP - C1] 25
20 g (77.9 mmol) のテトラヒドロフラン 90 ml 中溶液に、攪拌下、-25℃
で、3 - (2 - クロロアセチル) ピリジン塩酸塩 (Can. J. Chem., 61巻
, 334頁 (1983年)) 3.0 g (15.6 mmol) およびトリエチルアミン
2.39 ml (17.2 mmol) を添加後、反応混合物を-25℃で3日間攪拌し
た。この混合物に、水 300 ml を添加し、それを室温まで温めた。混合物に酢酸エ
25 チルを添加し、有機相を分離した。水相を飽和重曹水で中和し、次に、酢酸エチルで
6回抽出した。合せた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して黄色油状
物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム =
1/20) にて精製して表記化合物 (R) - 2 - クロロ - 1 - ピリジン - 3 - イルエ
タノール (2.02 g、収率 82%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.75 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=8.5, 11.3\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=3.5, 11.3\text{Hz}$), 4.96–5.00 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J=4.9, 7.9\text{Hz}$), 7.75–7.78 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

参考例 2

5 (R) – (ピリジン–3–イル) オキシラン

(R) – 2–クロロ–1–ピリジン–3–イルエタノール 2.0 g (12.7 mmol) のアセトニトリル 100 ml 中溶液に、炭酸カリウム 7.02 g を添加した。混合物を 2.5 時間加熱還流し、次に室温に冷却した。混合物を濾過し、濾過液を減圧下に蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/100) にて精製して表記化合物 (R) – (ピリジン–3–イル) オキシラン (1.46 g, 収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.83 (1H, dd, $J=2.5, 5.3\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=4.1, 5.3\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.6, 4.0\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=5.1, 8.3\text{Hz}$), 7.53–7.56 (1H, m), 8.57 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

15 参考例 3

N, N–ジエチル–2–(1*H*–インドール–7–イルオキシ) アセトアミド

7–ヒドロキシインドール (2.65 g, 20 mmol) のアセトン (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (3.32 g), クロロ酢酸ジエチルアミド (3.29 g, 22 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.33 g) を加え 4 時間加熱還流した。氷冷後不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム (40 ml) 及び水 (20 ml) を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテル (100 ml) を加え、析出結晶を濾取、乾燥して表記化合物 *N, N*–ジエチル–2–(1*H*–インドール–7–イルオキシ) アセトアミド (4.37 g, 収率 89%) を白色結晶として得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.36 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.81 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=2.2, 3.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 9.59 (1H, s).

参考例 4

(R) – 2 – [3 – (2–アミノプロピル) – 1*H*–インドール–7–イルオキシ]

—*N*, *N*—ジエチルアセトアミド

- N*—(9—フルオレニルメトキシカルボニル)—*D*—アラニン (8.17 g, 26.3 mmol)、塩化メチレン (88 ml) 及び *N*, *N*—ジメチルホルムアミド (0.14 ml) の懸濁液に、室温攪拌下塩化オキサリル (2.44 ml, 28 mmol) を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、9—フルオレニルメトキシカルボニル—*D*—Ala—Cl を含む油状物を得た。 *N*, *N*—ジエチル—2—(1*H*—インドール—7—イルオキシ) アセトアミド (4.31 g, 17.5 mmol) の塩化メチレン (44 ml) 溶液を—20℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテルの3モル溶液 (20.5 ml, 61.4 mmol) を滴下した。滴下終了後—15℃でさらに1時間攪拌した。この反応液を—20～—15℃に冷却した後、上述で得た塩化 *N*—(9—フルオレニルメトキシカルボニル)—*D*—アラニルの塩化メチレン (53 ml) 溶液を滴下し、—20℃でさらに5.5時間攪拌した。約—5℃に昇温し、2*N*塩酸中に加えた。有機層を分取し、水洗 (25 ml) した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、(R)—[2—(7—ジエチルカルバモイルメトキシ—1*H*—インドール—3—イル)—1—メチル—2—オキシエチル]カルバミン酸 9*H*—フルオレン—9—イルメチルエステルを含む油状物 13.3 g を得た。得られた油状物のアセトニトリル (70 mL) および2—プロパノール (4.0 ml) の混合溶液に室温攪拌下水素化ホウ素ナトリウム (1.98 g, 52 mmol) を少しずつ添加した後5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後メタノール (120 ml) を滴下し、反応混合物を減圧下濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルと水を加え攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/20) で精製して、目的の (R)—2—[3—(2—アミノプロピル)—1*H*—インドール—7—イルオキシ]—*N*, *N*—ジエチルアセトアミド (1.33 g, 収率25%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, d, *J*=6.3 Hz), 1.17 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 1.23 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.63 (1H, dd, *J*=8.2, 14.2 Hz), 2.86 (1H, dd, *J*=4.4, 14.1 Hz), 3.24–3.29 (1H, m), 3.36 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 3.45 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 4.81 (2H, s), 6.68 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 6.99 (1H, t, *J*=7.8 Hz)

, 7.06 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 9.36 (1H, s).

実施例 1

N, N-ジエチル-2- {3- [(2*R*)-2- ((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-
ピリジン-3-イルエチルアミノ) -プロピル] -1*H*-インドール-7-イルオキシ}
5 シ} アセトアミド

(*R*)- (ピリジン-3-イル) オキシラン (97mg, 0.80mmol) およ
び (*R*)-2- [3- (2-アミノプロピル) -1*H*-インドール-7-イルオキシ]
]-*N, N*-ジエチルアセトアミド (243mg, 0.80mmol) の水 (0.8
mL) およびエタノール (8mL) 溶液を5時間還流した。濃縮後、残渣を分取TL
10 C (SiO₂, 20×20cm, 0.5 mm, ¹PrOH / (飽和アンモニアクロ
ロホルム溶液) = 1/10) で精製して、目的の*N, N*-ジエチル-2- {3- [(
2*R*)-2- ((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)
]-プロピル] -1*H*-インドール-7-イルオキシ} アセトアミド (70mg, 収
率21%) を得た。

15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.
67 (1H, dd, $J=9.4, 12.2$ Hz), 2.77-2.86 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J=3.5, 12.2$ Hz), 3.02-3.08 (1
H, m), 3.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.44 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J=3.5, 9.3$ Hz), 4.80 (2H,
s), 6.66 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.99 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.22-7.27 (2H, m)
, 7.65-7.68 (1H, m), 8.49 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.58 (1H, brs).

20 実施例 2

{3- [(2*R*)-2- ((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ
ルアミノ) プロピル] -1*H*-インドール-7-イルオキシ} 酢酸・2トリフルオロ
酢酸塩

N, N-ジエチル-2- {3- [(2*R*)-2- ((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-
25 -ピリジン-3-イル-エチルアミノ) -プロピル] -1*H*-インドール-7-イル
オキシ} アセトアミド (30mg, 0.071mmol) および水酸化カリウム (1
20mg, 2.1mmol) の水 (1mL) / エタノール (1mL) を60℃にて6
時間攪拌した。冷却後、酢酸 (0.112mL) を加え、濃縮した。残渣を逆相HP
LC分取 (オクタデシルシリル, 商品名Combiprep, ODS-A (YMC))

, 内径50×20mm, 粒径5 μ m, 細孔径120オングストローム(以下逆相HPLC分取にはこのカラムを使用した)、0.05%トリフルオロ酢酸/水-0.035%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル)で精製して、目的の{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)プロピル
5]-1H-インドール-7-イルオキシ}酢酸・2トリフルオロ酢酸塩(24mg, 収率57%)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.33(3H, d, $J=6.5$ Hz), 3.02(1H, dd, $J=9.1, 14.2$ Hz), 3.25-3.33(2H, m), 3.40(1H, dd, $J=3.2, 12.8$ Hz), 3.65-3.70(1H, m), 4.80(2H, s), 5.22(1H, dd, $J=3.2, 9.9$ Hz), 6.62(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.97(1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.20(1H, s), 7.24(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.80(1
10 H, dd, $J=5.7, 8.0$ Hz), 8.50(1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.79(1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.86(1H, brs).

参考例5

(R)-2-ブロモ-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール

窒素気流下で、2-ブロモ-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルス
15 ルホニル)アミノ]フェニル]エタノン(J. Med. Chem., 23巻, 7号, 738頁(1980年))(977mg, 2.45mmol)および(R)-5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3, 2-オキサザボロリジン(170mg, 0.61mmol)のテトラヒドロフラン溶液を30分攪拌した。-30℃に冷却後、2M ボラン-ジメチルスルフィド錯体/テトラヒドロフラン(1.
20 84mL, 3.68mmol)を加え、-25℃で2日間攪拌した。反応液を室温にした後、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水を加え攪拌した。有機層を分取し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/クロロホルム=1/50)で精製して、目的の(R)-2-ブロモ-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミ
25 ノ]フェニル]エタノール(881mg, 収率90%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.64(1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.93(3H, s), 3.53(1H, dd, $J=8.7, 10.4$ Hz), 3.62(1H, dd, $J=3.5, 10.4$ Hz), 4.89(1H, ddt, $J=3.3, 3.5, 8.7$ Hz), 5.12(2H, s), 6.82(1H, brs), 7.00(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=2.1, 8.5$ Hz), 7.36-7.44(5H, m), 7.55(1H, d, $J=2.1$ Hz).

参考例6

(R) - 2-ヨード-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール

(R) - 2-ブロモ-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール (880 mg, 2.2 mmol) および NaI (3.66 g, 24.4 mmol) の混合物をアセトン (35 mL) 中で1時間還流した。濾過後、濾液を濃縮し、これを酢酸エチル/水間に分配した。有機相を25% (w/w) 重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ目的の (R) - 2-ヨード-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール (938 mg, 収率95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.46 (1H, d, J=3.7Hz), 2.94 (3H, s), 3.39 (1H, dd, J=8.4, 10.3Hz), 3.48 (1H, dd, J=3.8, 10.3Hz), 4.78 (1H, ddt, J=3.7, 3.8, 8.4Hz), 5.11 (2H, s), 6.82 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz).

15 参考例7

(R) - N-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド

(R) - 2-ヨード-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール (938 mg, 2.1 mmol)、イミダゾール (393 mg, 5.77 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (22.5 mg, 0.184 mmol) を含有するジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、攪拌下トリエチルシリルクロライド (0.38 mL, 2.2 mmol) を加えた。1時間後、完了した反応液をEtOAc (150 mL) およびヘプタン (15 mL) で希釈した。有機相を水、硫酸銅飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾液を減圧濃縮して固体を得、これを酢酸エチル中に溶解し、ヘプタンで希釈して、析出した結晶を濾過した。回収した固体をヘプタンで洗浄し、真空乾燥して目的の (R) - N-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド (926 mg, 収率79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52-0.62 (6H, m), 0.90 (9H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.91 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=5.3, 10.1\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=6.8, 10.1\text{Hz}$), 4.73 (1H, dd, $J=5.3, 6.8\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.80 (1H, brs), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.36-7.44 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

5 参考例 8

2- (3- { (2R) - 2- [2- (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-イルオキシ) -N, N-ジエチルアセトアミド

(R) - N- [2-ベンジルオキシ-5- (2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル) フェニル] メタンスルホンアミド (185mg, 0.33 mmol)、(R) - 2- [3- (2-アミノプロピル) - 1H-インドール-7-イルオキシ] -N, N-ジエチルアセトアミド (100mg, 0.33 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (287 μL , 1.65 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を 110°C にて 18 時間オートクレーブ中で攪拌した。冷却後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/20) で精製して、目的の 2- (3- { (2R) - 2- [2- (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-イルオキシ) -N, N-ジエチルアセトアミド (144mg, 収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=8.9, 12.1\text{Hz}$), 2.76-2.89 (3H, m), 2.88 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 3.35 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.48 (1H, dd, $J=3.9, 9.1\text{Hz}$), 4.80 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.91-7.02 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35-7.44 (6H, m), 9.39 (1H, brs).

実施例 3

41

N, N-ジエチル-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1*H*-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド

2-(3-{(2*R*)-2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニル
5 アミノフェニル)-(2*R*)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1*H*-
インドール-7-イルオキシ)-*N, N*-ジエチルアセトアミド (110mg, 0.
177mmol) のメタノール (10mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (50%w
e t, 30mg) を加え、常圧水素下で12時間攪拌した。触媒をセライト濾過後、
濾液を濃縮した。得られた粗精製物はジイソプロピルエーテルより晶析して目的の
10 , *N*-ジエチル-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-
ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル
}-1*H*-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド (80mg, 収率85%) を
得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.12(3H, d, *J*=6.2Hz), 1.17(3H, t, *J*=7.0Hz), 1.25(3H, t, *J*=7.1Hz), 2.
15 58(1H, dd, *J*=6.7, 11.4Hz), 2.70-2.80(3H, m), 2.80(3H, s), 2.93-2.99(1H, m), 3.47(2H, q
, *J*=6.9Hz), 3.59(2H, q, *J*=7.0Hz), 4.51(1H, t, *J*=6.8Hz), 4.90(2H, s), 6.56-6.60(2H, m),
6.75(1H, dd, *J*=2.1, 8.3Hz), 6.86-6.92(2H, m), 7.10(1H, d, *J*=8.0Hz), 7.17(1H, d, *J*=2.0H
z).

実施例4

20 (3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1*H*-インドール
-7-イルオキシ)酢酸・トリフルオロ酢酸塩

N, N-ジエチル-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-
(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロ
25 ピル}-1*H*-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド (10mg, 0.016
mmol) および水酸化カリウム (60mg, 1.1mmol) の水 (0.5mL)
/エタノール (0.5mL) 溶液をアルゴン気流下にて室温で1日攪拌した。酢酸 (0.10mL) 分取HPLCで精製して、目的の(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-
2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル

4 2

) エチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-7-イルオキシ) 酢酸・トリフル
 オロ酢酸塩 (3 mg, 収率 32%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (3H, d, J=6.5Hz), 2.92 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=9.0, 14.3Hz), 3.16
 -3.18 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J=5.8, 14.8Hz), 3.60-3.64 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.82-4.88 (1
 5 H, m), 6.61 (1H, d, J=7.7Hz), 6.88 (1H, d, J=8.3Hz), 6.97 (1H, t, J=7.9Hz), 7.10 (1H, dd, J=

参考例 9

2- [3- ((2R)-2- {2- [4- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)
) -フェニル] - (2R)-2- (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ} -プロ
 10 ピル) - 1 H-インドール-7-イルオキシ] -N, N-ジエチルアセトアミド

(R)-1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4- (2-ヨード-1
 -トリエチルシリルオキシエチル) -ベンゼン (J. Org. Chem., 56巻,
 442頁 (1991年)) (65mg, 0.13mmol) および (R)-2- [3-
 - (2-アミノプロピル) - 1 H-インドール-7-イルオキシ] -N, N-ジエチ
 15 ルアセトアミド (80mg, 0.26mmol) および ⁱPr₂NEt (115μL)
) をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解し、110℃で10時間攪拌した。冷却後
 、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~飽和アンモニア
 クロロホルム溶液) で精製して、目的の 2- [3- ((2R)-2- {2- [4- (
 tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -フェニル] - (2R)-2- (トリエチ
 20 ルシリルオキシ) エチルアミノ} -プロピル) - 1 H-インドール-7-イルオキシ
] -N, N-ジエチルアセトアミド (42mg, 収率48%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.18 (6H, s), 0.31 (6H, q, J=7.5Hz), 0.70 (9H, t, J=7.9Hz), 0.97 (9H, s)
 , 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 1.38 (3H, d, J=6.4Hz), 2.92-3.14 (4H, m), 4
 .81 (2H, s), 4.96-4.99 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=7.7Hz), 6.76 (2H, d, J=8.4Hz), 7.03 (1H, t, J
 25 =7.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 9.90 (1H, brs).

実施例 5

N, N-ジエチル-2- (3- { (2R)-2- [(2R)-2-ヒドロキシ-2-
 (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-7-イ
 ルオキシ) アセトアミド

43

2-[3-(2R)-2-{2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-フェニル]-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ}プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド (40 mg, 0.060 mmol) および TBAF (261 mg, 1 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を室温で8時間攪拌した。濃縮後、分取 TLC (0.5 mm 厚, メタノール/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/10) で精製したのち、飽和重曹水/クロロホルムで抽出して、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、目的の N,N-ジエチル-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド (15 mg, 収率 55%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.47 (1H, dd, J=8.1, 10.4 Hz), 2.55 (1H, dd, J=10.1, 14.2 Hz), 2.81 (1H, dd, J=3.8, 14.2 Hz), 2.86-2.91 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J=5.9, 10.5 Hz), 3.36 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.44-3.52 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J=6.1, 7.7 Hz), 4.81 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.85 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.96-4.99 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.66 (1H, s), 6.78 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.93 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.10 (1H, brs).

実施例 6

(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)酢酸

N,N-ジエチル-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド (12 mg, 0.027 mmol) および水酸化カリウム (60 mg, 1.1 mmol) の水 (0.5 mL) およびエタノール (0.5 mL) 溶液を、60℃にて6時間攪拌した。冷却後、濃縮して水 (30 mL) および酢酸を加えて酸性にした。逆相カラムクロマトグラフィー (コスモシール 75 C18-OPN (ナカライテスク) (オクタデシルシリカゲル、粒子系 75 μm、以下同じ), 水~水/メタノール=10/1) で精製して、目的の (3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)酢酸 (7 mg, 収率 68%) を得た。

4 4

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=8.1, 14.3\text{Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J=3.9, 12.4\text{Hz}$), 3.08-3.13 (2H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.76 (1H, dd, $J=3.8, 9.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

5 参考例 10

(R) - [2 - (7 - ジエチルカルバモイルメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

(R) - 2 - [3 - (2 - アミノプロピル) - 1 H - インドール - 7 - イルオキシ] - *N*, *N* - ジエチルアセトアミド (0.30 g, 1 mmol) および二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.44 g, 2 mmol) および炭酸カリウム (0.28 g, 2 mmol) の水 (40 mL) および酢酸エチル (40 mL) 混合液を、室温で 2 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、濃縮したところ晶析した。結晶を濾過してヘキサンで洗浄し、減圧乾燥して (R) - [2 - (7 - ジエチルカルバモイルメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.35 g, 収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.23 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.84 (1H, dd, $J=6.6, 14.1\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=6.0, 14.3\text{Hz}$), 3.35 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.00 (1H, brs), 4.45 (1H, brs), 4.80 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.58 (1H, brs).

20 参考例 11

(R) - [3 - (2 - (*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イルオキシ] 酢酸

(R) - [2 - (7 - ジエチルカルバモイルメトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.35 g, 0.87 mmol) および水酸化カリウム (0.39 g, 7 mmol) の水 (4 mL) およびエタノール (6 mL) 溶液を、60°C にて 8 時間攪拌した。冷却後、濃縮して水 (30 mL) および酢酸を加えて酸性にした。クロロホルムで抽出して、水洗、硫酸マグネシウム乾燥して減圧濃縮することで、目的の (R) - [3 - (2 - (*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イルオキシ] 酢酸 (

0.30 g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.10 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 2.78 (1H, dd, $J=7.5, 14.2\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=4.6, 13.6\text{Hz}$), 3.84-3.93 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

5 参考例 12

(R) - {2-[7-(2-メタンスルホニルアミノ-2-オキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル]-1-メチルエチル}カルバミン酸 *tert*-ブチル

(R) - [3-(2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]酢酸 (0.30 g, 0.86 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (0.21 g, 1.3 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を、室温にて3日間攪拌した。メタンスルホンアミド (0.16 g, 1.7 mmol) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.26 mL, 1.7 mmol) を加え、50℃にて4時間攪拌した。冷却後、水 (0.1 mL) を加え、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/10~1/3) で精製した。酢酸エチルに溶解し、0.05 N塩酸×2 および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥して濃縮することにより、目的の (R) - {2-[7-(2-メタンスルホニルアミノ-2-オキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル]-1-メチルエチル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.14 g, 収率38%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.07 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.40 (9H, s), 2.75 (1H, dd, $J=7.4, 14.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=3.8, 13.3\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 3.83-3.88 (1H, m), 4.64 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

参考例 13

25 (R) - *N* - {2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]アセチル}メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩

(R) - {2-[7-(2-メタンスルホニルアミノ-2-オキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル]-1-メチルエチル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.14 g, 0.33 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) の塩化メチレン (4 mL) 溶液を室温にて8時間攪拌した。濃縮して、目的の (R) - *N* - {2-

[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ] アセチル} メ
 タンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (0.13 g, 収率90%) を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 2.98-3.06(2H, m), 3.31(3H, s), 3.55-3.60(1H,
 m), 4.80(2H, s), 6.64(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(1H, t, J=7.9Hz), 7.18(1H, s), 7.24(1H, d, J=
 5 7.6Hz).

実施例7

N-[2-(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-
 ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ) アセチ
 ル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩

10 (R)-N-{2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イル
 オキシ] アセチル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (40 mg, 0.0
 91 mmol) および (R)-(+)-3-クロロスチレンオキシド (24 μL, 0.
 18 mmol) および ⁱPr₂NEt (24 μL, 0.137 mmol) のアセト
 ニトリル (1 mL) 混合物を、8時間還流した。冷却後、濃縮して、分取TLC (0
 15 .5 mm厚, メタノール/ (飽和アンモニアクロホルム溶液) = 1/3) および逆
 相HPLC分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的のN-
 [2-(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒ
 ドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ) アセチル
] メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (9 mg, 収率21%) を得た。

20 ¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31(3H, d, J=6.5Hz), 3.01(1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.16(1H, dd, J=10.
 1, 12.7Hz), 3.21-3.28(2H, m), 3.31(3H, s), 3.62-3.67(1H, m), 4.79(2H, s), 4.93(1H, dd,
 J=3.3, 9.9Hz), 6.64(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(1H, t, J=7.9Hz), 7.21(1H, s), 7.27(1H, d, J=
 7.9Hz), 7.30-7.38(3H, m), 7.44(1H, s).

実施例8

25 N-(2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-
 -イルエチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ} アセチル)
 メタンスルホンアミド・2トリフルオロ酢酸塩

(R)-N-{2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イル
 オキシ] アセチル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (40 mg, 0.0

47

9 1 mmol) および (R) - (ピリジン-3-イル) オキシラン (48 mg, 0.36 mmol) および ¹Pr₂NEt (24 μL, 0.137 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 混合物を、3 時間還流した。冷却後、濃縮して、逆相 HPLC 分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的の N- (2- {3- [5 (2R) - 2- ((2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-7-イルオキシ} アセチル) メタンスルホンアミド・2トリフルオロ酢酸塩 (3 mg, 収率 3%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.32 (3H, d, J=6.5 Hz), 3.02 (1H, dd, J=9.1, 14.2 Hz), 3.26-3.33 (5H, m), 3.38 (1H, dd, J=3.4, 12.8 Hz), 3.65-3.70 (1H, m), 4.80 (2H, s), 5.18 (1H, dd, J=3.2, 9.9 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.99 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.22 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J=5.5, 7.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.74 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.81 (1H, s).

参考例 14

1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド

1H-インドール-7-カルボン酸 (0.48 g, 3 mmol)、ジエチルアミン (0.93 mL, 9 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.74 g, 9 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.23 g, 9 mmol)、トリエチルアミン (1.26 mL, 12 mmol) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、1 N HCl、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮することにより、目的の 1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (0.64 g, 収率 99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (6H, t, J=7.1 Hz), 3.56 (4H, q, J=7.1 Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.2, 3.2 Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=0.7, 7.3 Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.06 (1H, brs).

25 参考例 15

(R) - [2- (7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - 1-メチル-2-オキソエチル] カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

N- (9-フルオレニルメトキシカルボニル) -D-アラニン (21.61 g, 6

9. 4 mmol)、塩化メチレン (230 ml) 及び *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (0.37 ml) の懸濁液に、室温攪拌下塩化オキサリル (6.46 ml, 74.0 mmol) を滴下し、さらに2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、塩化

- 5 1 *H*-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (10.0 g, 46.3 mmol) の塩化メチレン (120 ml) 溶液を-20℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテルの3モル溶液 (54 ml, 162 mmol) を滴下した。滴下終了後-20℃でさらに2時間攪拌した。この反応液を-25~-15℃に冷却した後、上述で得た塩化 *N*-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-*D*-アラニルの
- 10 塩化メチレン (140 ml) 溶液を滴下し、-20℃でさらに2時間攪拌した。約-5℃に昇温し、2*N*塩酸中に加えた。有機層を分取し、水洗 (25 ml) した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2~5/1) で精製して、目的の (R)-[2-(7-ジエチルカルバモイル-1*H*-インドール-3-イル)-1-メチル
- 15 -2-オキソエチル]カルバミン酸 9*H*-フルオレン-9-イルメチルエステル (10.24 g, 収率43%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.30 (6H, m), 1.38 (3H, d, *J*=7.0 Hz), 3.56 (brs, 4H), 4.22 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 4.36 (2H, d, *J*=7.2 Hz), 4.96-4.99 (1H, m), 6.01 (1H, d, *J*=6.2 Hz), 7.27-7.33 (4H, m), 7.39 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.59-7.62 (3H, m), 7.75 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 8.42 (1H, dd, *J*=2.5, 6

20 .3 Hz), 10.71 (1H, brs).

参考例 16

(R)-3-(2-アミノプロピル)-1*H*-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド

- (R)-[2-(7-ジエチルカルバモイル-1*H*-インドール-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 9*H*-フルオレン-9-イルメチルエ
- 25 ステル (10.24 g, 20.1 mmol) のアセトニトリル (134 mL) および2-プロパノール (7.7 ml) の混合溶液に室温攪拌下水素化ホウ素ナトリウム (3.80 g, 100 mmol) を少しずつ添加した後4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後メタノール (200 ml) を滴下し、反応混合物を減圧下濃縮乾固し

た。残渣に酢酸エチルと水を加え攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／（飽和アンモニアクロロホルム溶液）＝1／100）で精製して、目的の（R）－3－（2－アミノプロピル）－1H－インドール－7－カルボン酸 ジエチルアミド（3.60g, 収率66%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.24(6H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.60-2.65(1H, dd, $J=8.1, 14.1\text{Hz}$), 2.82-2.87(1H, dd, $J=4.9, 14.2\text{Hz}$), 3.19-3.27(1H, m), 3.51-3.53(4H, m), 7.01(1H, s), 7.04-7.08(1H, m), 7.18(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 9.35(1H, brs).

実施例9

3－{（2R）－2－[2－（3－クロロフェニル）－（2R）－2－ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}－1H－インドール－7－カルボン酸 ジエチルアミド

（R）－3－（2－アミノプロピル）－1H－インドール－7－カルボン酸 ジエチルアミド（1.30g, 4.76mmol）および（R）－（＋）－3－クロロステレンオキシド（1.21mL, 9.52mmol）のアセトニトリル（15mL）

混合物を、10時間還流した。冷却後、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（飽和アンモニアクロロホルム溶液）で精製して、目的の3－{（2R）－2－[2－（3－クロロフェニル）－（2R）－2－ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}－1H－インドール－7－カルボン酸 ジエチルアミド（0.79g, 収率39%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.25(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.63(1H, dd, $J=9.2, 12.0\text{Hz}$), 2.78-2.85(3H, m), 2.98-3.03(1H, m), 3.51-3.56(4H, m), 4.49(1H, dd, $J=3.4, 9.0\text{Hz}$), 7.01(1H, s), 7.07(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.14-7.25(4H, m), 7.32(1H, s), 7.62(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 9.17(1H, brs).

実施例10

3－{（2R）－2－[2－（3－クロロフェニル）－（2R）－2－ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}－1H－インドール－7－カルボン酸

3－{（2R）－2－[2－（3－クロロフェニル）－（2R）－2－ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}－1H－インドール－7－カルボン酸 ジエチルアミド（175mg, 0.41mmol）の1,4-dioxane（7mL）および6N塩

50

酸 (7 mL) 溶液を、密封下 150°C で 7 時間加熱攪拌した。冷却後、減圧下でジオキサンを留去したのち、 Na_2CO_3 水で中性にした。析出物をろ過し、逆相カラム (オクタデシルシリル, メタノール/水 = 1/1 ~ 3/1) で精製して、目的の 3-
 { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチル
 アミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボン酸 (45 mg, 収率 30%)
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J=8.1, 14.3\text{Hz}$), 3.11-3.21 (3H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 7.07 (1H, t), $J=7.8\text{Hz}$, 7.22-7.34 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$).

10 実施例 11

(2S) - 2 - [(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩

3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシ
 エチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボン酸 (22 mg, 0.059 mmol)、L-Leu-OMe·HCl (107 mg, 0.59 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (113 mg, 0.59 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (80 mg, 0.59 mmol)、トリエチルアミン (164 μL , 1.18 mmol) のジメチルホルム
 アミド (2 mL) 溶液を室温で 18 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロホルム溶液) および逆相 HPLC 分取 (オクタデシルシリル, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製して、目的の (2S) - 2 - [(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カル
 ボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 (23 mg, 収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.98 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.69-1.88 (3H, m), 3.04 (1H, dd, $J=9.2, 14.1\text{Hz}$), 3.14-3.30 (3H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.73

5 1

(3H, s), 4.75 (1H, dd, $J=4.4, 10.0$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J=3.1, 9.9$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.30–7.37 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

実施例 1 2 ~ 2 3

実施例 1 1 と同様の方法にて以下の実施例 1 2 ~ 2 3 の化合物を合成した。

5 実施例 1 2

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジブチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.61 (3H, brs), 1.02 (5H, brs), 1.30 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.46 (4H, brs), 1.73 (2H, brs), 3.01 (1H, dd, $J=9.3, 14.2$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J=10.1, 12.5$ Hz), 3.25–3.31 (6H, m), 3.57 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.1, 10.0$ Hz), 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=1.7, 7.2$ Hz).

実施例 1 3

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 (3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.31 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.55 (2H, dt, $J=7.3, 8.7$ Hz), 1.69 (1H, qq, $J=6.7$ Hz), 3.04 (2H, dd, $J=9.1, 14.3$ Hz), 3.27 (2H, m), 3.45 (1H, t, $J=14.9$ Hz), 3.66 (1H, m), 4.93 (1H, dd, $J=3.3, 8.0$ Hz), 7.13 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.79 (1H, m).

実施例 1 4

(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-イル) - ピペリジン-1-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.41–1.65 (6H, m), 3.02 (1H, dd, $J=9.2, 14.2$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J=10.1, 12.5$ Hz), 3.27 (2H, m), 3.30–3.50 (2H, m), 3.66–3.88 (2H, m), 4.94 (1H, dd, $J=3.1, 10.0$ Hz), 7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J=2.1, 6.9$ Hz).

実施例 1 5

5 2

(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イル)-モルホリン-4-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 3.02 (1H, dd, J=9.2, 14.2Hz), 3.17 (1H, dd, J=10.1, 12.5Hz), 3.25-3.35 (4H, m), 3.66-3.76 (6H, m), 4.94 (1H, dd, J=3.1, 10.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.3, 7.7Hz).

実施例 1 6

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボン酸 ((1S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 0.97 (6H, d, J=6.6Hz), 1.45 (3H, d, J=9.2Hz), 1.49 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.56 (1H, m), 3.04 (2H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.27 (2H, m), 3.61 (3H, d, J=5.6Hz), 3.66 (1H, m), 4.30 (1H, tt, J=4.7Hz), 4.93 (1H, dd, J=3.2, 10.2Hz), 7.14 (1H, t, J=7.7Hz), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.79 (1H, m).

15 実施例 1 7

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボン酸 アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.17 (2H, m), 3.25-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=3.1, 10.0Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6Hz), 7.45 (4H, m), 7.67 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J=1.3, 7.7Hz).

実施例 1 8

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボン酸 メチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.96 (3H, s), 3.04 (2H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.27-3.35 (3H, m), 3.65 (3H, m), 4.93 (1H, dd, J=3.2, 10.2Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.79 (1H, m).

実施例 1 9

5 3

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジメチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.95 (3H, brs), 3.04 (2H, dd, $J=9.1, 14.3\text{Hz}$), 3.

5 10-3.35 (6H, m), 3.76 (1H, m), 4.93 (1H, dd, $J=3.2, 10.2\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (1H, m), 7.45 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.71 (1H, m).

実施例 2 0

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 エチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

10

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.04 (1H, dd, $J=9.1, 14.3\text{Hz}$), 3.16-3.35 (3H, m), 3.46 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, m), 4.93 (1H, m), 7.13 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.79 (1H, m).

実施例 2 1

(2S) - 2 - [(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボニルアミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.04 (1H, dd, $J=9.1, 14.3\text{Hz}$), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.66 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.81 (1H, m).

20

実施例 2 2

3- [(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボニルアミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

25

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.68 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.04 (1H, dd, $J=9.1, 14.3\text{Hz}$), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.81 (1H, m).

実施例 2 3

[(3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] 酢酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.04 (1H, dd, $J=9.1, 14.3\text{Hz}$), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.15 (2H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m).

実施例 2 4

- 10 (2S) - 2- [(3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸・トリフルオロ酢酸塩

- (2S) - 2- [(3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 (20mg, 0.0326mmol) および水酸化カリウム (60mg, 1.1mmol) の水 (0.5mL) およびメタノール (2mL) 溶液を、室温にて3時間攪拌した。1N塩酸を加えて酸性にしたのち、逆相HPLC分取 (オクタデシルシリル, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製して、目的の (2S) - 2- [(3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸・トリフルオロ酢酸塩 (18mg, 収率92%) を得た。
- 15
- 20

- $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.98-1.01 (6H, m), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.72-1.89 (3H, m), 3.05 (1H, dd, $J=9.0, 14.3\text{Hz}$), 3.14-3.31 (3H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=4.1, 10.2\text{Hz}$), 4.94 (1H, dd, $J=3.3, 9.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.29-7.40 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).
- 25

実施例 2 5 ~ 2 7

実施例 2 4 と同様の方法にて以下の実施例 2 5 ~ 2 7 の化合物を合成した。

実施例 2 5

5 5

(2 S) - 2 - [(3 - { (2 R) - 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - (2 R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1 H - インドール - 7 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2Hz), 4.67 (1H, q, J=7.4Hz), 4.93 (1H, dd, J=3.4, 9.7Hz), 7.16 (1H, t, J=7.7Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.81 (1H, m).

実施例 2 6

3 - [(3 - { (2 R) - 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - (2 R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1 H - インドール - 7 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.67 (3H, d, J=6.9Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t, J=6.9Hz), 4.93 (1H, dd, J=3.3, 9.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.7Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.81 (1H, m).

実施例 2 7

15 [(3 - { (2 R) - 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - (2 R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1 H - インドール - 7 - カルボニル) アミノ] 酢酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t, J=6.9Hz), 4.15 (2H, s), 4.93 (1H, dd, J=3.3, 9.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.7Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m).

実施例 2 8

3 - [(2 R) - 2 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド

(R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、実施例 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13 (3H, d, J=6.2Hz), 1.27 (6H, t, J=7.1Hz), 2.65 (1H, dd, J=9.4, 12.2Hz), 2.83-2.90 (3H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.55 (4H, q, J=7.0Hz), 4.55 (1H, dd, J=3.5, 9.3Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.54 (1H, d, J=2.1Hz), 9.03 (1H, brs).

参考例 17

3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド

- 5 3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド・塩酸塩 (47 mg, 0.1 mmol) およびトリエチルアミン (139 μ L, 1 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、トリホスゲン (12 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。
- 10 た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50) で精製して、3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (45 mg, 収率100%) を得た。
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.30 (9H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.26 (1H, dd, J =6.8, 8.6 Hz), 3.54 (4H, q, J =7.0 Hz), 3.83 (1H, t, J =6.8 Hz), 4.38-4.44 (1H, m), 5.36 (1H, dd, J =6.8, 8.9 Hz), 6.93 (1H, d, J =7.5 Hz), 7.02 (1H, d, J =2.2 Hz), 7.07 (1H, t, J =7.5 Hz), 7.15 (1H, m), 7.18-7.26 (4H, m), 7.66 (1H, d, J =7.9 Hz), 8.92 (1H, brs).

実施例 29

- 20 3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド
- 25 3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (10 mg, 0.022 mmol)、ヨウ化メチル (21 μ L, 0.33 mmol)、炭酸カリウム (90 mg, 0.66 mmol) のアセトン (2 mL) 溶液を24時間還流した。冷却後、不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取TLC (シリカゲル, 0.5 mm, 20 \times 20 cm, メタノール/クロロホルム=1/30) で精製して、3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル)

-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]プロピル}-1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (3 mg) を得た。3- {(2R)-2-[(5R)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]プロピル}-1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (3 mg
 5, 0.0064 mmol) および水酸化カリウム (0.6 g) の水 (1 mL) およびエタノール (1 mL) 溶液を、70℃にて7時間攪拌した。冷却後、エタノールを留去して、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60, 2 g, 飽和アンモニアクロホルム溶液) で精製して、3- {(2R)-2-[2- (3-クロロフェニル)- (2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (2 mg, 収率71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 40℃) δ : 1.05 (3H, t, J=7.1Hz), 1.12 (3H, d, J=5.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.63 (1H, m), 2.79-2.87 (3H, m), 3.00 (1H, m), 3.23 (2H, q, J=7.1Hz), 3.55 (1H, m), 3.79
 15 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=3.5, 8.9Hz), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=1.4, 7.2Hz), 7.07 (1H, t, J=7.6Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.4, 7.6Hz).

参考例18

N-((7-ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)メチル)-*N,N*-ジメチルアミン

20 窒素気流下、40%ジメチルアミン水溶液 (7.88 g, 69.9 mmol) と37%ホルムアルデヒド水溶液 (5.92 g, 72.9 mmol) の酢酸 (70 mL) 溶液に、0℃で7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール (14.2 g, 63.6 mmol) を加えて、室温で3.5時間攪拌した。反応液に水を加えてジエチルエーテルで洗浄し、水層を3N水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調節し、クロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。
 25 溶媒を留去することにより得られた粗生成物を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、*n*-ヘキサン (100 mL) を加えて結晶化し、濾取することにより*N*-((7-ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)メチル)-*N,N*-ジメチルアミン (14.3 g, 50.9 mmol, 収率80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.35 (1H, brs), 7.47-7.49 (2H, m), 7.35-7.43 (3H, m), 7.32 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.27 (6H, s).

参考例 19

5 (7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) アセトニトリル

窒素気流下、*N*-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) メチル-*N,N*-ジメチルアミン (14.2 g, 50.6 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に、シアノ化カリウム (13.2 g, 202.7 mmol) の水 (25 mL) 溶液を加え、氷冷後ヨウ化メチル (34.5 g, 243.1 mmol) を滴下して、室温で14時間攪拌した。反応液を水にあげて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で分離精製して、(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) アセトニトリル (12.0 g, 45.7 mmol, 15 収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.42 (1H, brs), 7.46-7.48 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 3.83 (2H, d, $J=0.84\text{Hz}$).

参考例 20

(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

20 窒素気流下、(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) アセトニトリル (13.2 g, 50.3 mmol) のメタノール (400 mL) 懸濁液に、10規定水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) を加えて、5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、メタノールのみを留去し、氷冷しながら濃塩酸により pH 1 に調節した。生じた析出物を濾取し、濾上物をクロロホルムに溶解して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することにより (7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (12.2 g, 43.4 mmol, 収率86%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 12.09 (1H, brs), 11.04 (1H, s), 7.55-7.57 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=7.9, 7.6\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 3.61 (2H, s).

参考例 2 1

2- (7- (ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) エタノール

窒素気流下、(7- (ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) 酢酸 (7.21 g, 27.4 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、1M ボラン・テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (55 mL, 55 mmol) を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液にメタノール (100 mL) を加えて室温で1時間攪拌し溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:1) で分離精製して、2- (7- (ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) エタノール (6.37 g, 23.8 mmol, 収率87%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.31 (1H, s), 7.47-7.49 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.24 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.06 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.03 (1H, dd, *J*=8.1, 7.7 Hz), 6.74 (1H, d, *J*=7.7 Hz), 5.21 (2H, s), 3.90 (2H, td, *J*=6.3, 5.3 Hz), 3.03 (2H, t, *J*=6.3 Hz), 1.48 (1H, t, *J*=5.3 Hz).

参考例 2 2

3- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インドール-7-オール

2- (7- (ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) エタノール (6.31 g, 23.6 mmol) のエタノール (130 mL) 溶液に、ギ酸アンモニウム (6.3 g, 99.9 mmol) と10%パラジウム炭素 (50% w/w, 555 mg) を加えて、1時間加熱環流した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により分離精製して3- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インドール-7-オール (3.19 g, 18.0 mmol, 収率76%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 10.54 (1H, s), 9.39 (1H, s), 7.00 (1H, d, *J*=2.3 Hz), 6.94 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 6.75 (1H, t, *J*=7.9 Hz), 6.46 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 4.57 (1H, t, *J*=5.3 Hz), 3.61 (2H, td, *J*=7.4, 5.3 Hz), 2.79 (2H, t, *J*=7.4 Hz).

参考例 2 3

((3- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル

60

窒素気流下、3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-オール (124 mg, 0.70 mmol) のアセトン (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (106 mg, 0.77 mmol)、ヨウ化カリウム (11 mg, 0.066 mmol)、ブ
 5 ロモ酢酸エチル (172 μ L, 1.56 mmol) を加えて、室温で13時間攪拌し
 た。不溶物を濾別した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=5:1→3:1→1:2) で分離精製し
 て ((3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢
 酸エチル (122 mg, 0.46 mmol, 収率66%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.88 (1H, brs), 7.29 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.09 (1H, d, *J*=2.3 Hz), 7.01 (1H,
 10 dd, *J*=8.0, 7.8 Hz), 6.60 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 4.75 (2H, s), 4.28 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 3.90 (2H, td
 , *J*=6.3, 5.6 Hz), 3.02 (2H, t, *J*=6.3 Hz), 1.57 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 1.31 (3H, t, *J*=7.1 Hz).

参考例 24

((3-(2-オキシエチル)-1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチ
 ル

15 窒素気流下、((3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-イル)
) オキシ) 酢酸エチル (1.2 g, 4.56 mmol) のジメチルスルフィド (56
 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.9 mL, 13.7 mmol)、三酸化硫黄・
 ピリジン錯体 (2.18 g, 13.7 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。
 反応液を水にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重
 20 曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して
 得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチ
 ル=4:1) で分離精製して ((3-(2-オキシエチル)-1H-インドール-
 7-イル) オキシ) 酢酸エチル (825 mg, 3.16 mmol, 収率69%) を得
 た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.75 (1H, t, *J*=2.5 Hz), 9.10 (1H, brs), 7.20 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.16 (1H,
 d, *J*=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, *J*=8.0, 7.6 Hz), 6.62 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 4.75 (2H, s), 4.28 (2H, q,
J=7.2 Hz), 3.78 (1H, dd, *J*=2.5, 0.7 Hz), 1.30 (3H, t, *J*=7.2 Hz).

実施例 30

((3-(2-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェ

ニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) - 1H-インドール-7-イル) オキシ)
酢酸エチル

- 窒素気流下、(((3- (2-オキシエチル) - 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (103mg, 0.394mmol) の塩化メチレン (10mL)
- 5 溶液に、4- ((2S) - 2-アミノ- (1R) - 1-ヒドロキシプロピル) フェノール (J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978頁 (1977)) (72mg, 0.431mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (126mg, 0.595mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を水にあけて、クロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
- 10 した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=50:1→30:1→10:1)で分離生成して、(((3- (2- ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) - 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (119mg, 0.288mmol, 収率73%) を得た。
- 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.62(1H, brs), 7.20(1H, d, J=8.0Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.7Hz), 6.85(2H, d, J=8.5Hz), 6.72(1H, d, J=1.9Hz), 6.50(1H, d, J=7.7Hz), 6.45(2H, d, J=8.5Hz), 4.80(1H, d, J=3.5Hz), 4.32-4.38(3H, m), 3.01-3.50(1H, m), 2.90-2.96(1H, m), 2.75-2.85(2H, m), 2.68(1H, dq, J=7.0, 6.3Hz), 1.36(1H, t, J=7.1Hz), 1.09(3H, d, J=6.3Hz).

実施例31

- 20 (((3- (2- ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) - 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル
- (((3- (2- ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) - 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (115mg, 0.279mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) と水 (0.5mL) 溶液に、水酸化リチウム (10mg, 0.418mmol) を加えて、室温で11時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いてpHを7に調節した後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をオクタデシルシリル (ODS) カラムクロマトグラフィー(水→10%メタノール水溶液)で分離精製して(((3- (2- ((1S

, 2 R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル) アミノ) エチル) - 1 H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸 (108 mg, 0.279 mmol, 収率100%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7.15 (1H, d, J=7.9Hz), 7.08 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=8.5Hz), 6.93 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 6.70 (2H, d, J=8.5Hz), 6.57 (1H, d, J=7.6Hz), 4.83 (1H, d, J=3.7Hz), 4.47 (2H, s), 3.20-3.37 (3H, m), 3.11 (2H, t, J=7.4Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz).

参考例 25

3-((ジメチルアミノ) メチル) -N, N-ジエチル-1 H-インドール-7-カルボキシアミド

10 1 H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例18と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.96 (1H, brs), 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.22 (1H, dd, J=7.3, 0.9Hz), 7.17 (1H, d, J=2.3Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.9, 7.3Hz), 3.63 (2H, s), 3.55 (4H, q, J=7.1Hz), 2.27 (6H, s), 1.27 (6H, t, J=7.1Hz).

15 参考例 26

3-(シアノメチル) -N, N-ジエチル-1 H-インドール-7-カルボキシアミド

3-((ジメチルアミノ) メチル) -N, N-ジエチル-1 H-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、参考例19と同様の方法にて表題化合物を合成した。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.23 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J=7.9Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.3, 0.8Hz), 7.21 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.9, 7.3Hz), 3.84 (2H, d, J=0.9Hz), 3.55 (4H, q, J=7.1Hz), 1.27 (6H, t, J=7.1Hz).

参考例 27

(7-((ジエチルアミノ) カボルニル) -1 H-インドール-3-イル) 酢酸

25 3-(シアノメチル) -N, N-ジエチル-1 H-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、参考例20と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.29 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J=7.9Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.3, 0.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=7.9, 7.3Hz), 7.01 (1H, d, J=2.3Hz), 3.75 (2H, d, J=0.4Hz), 3.51 (4H, q, J=7.0Hz), 1.25 (6H, t, J=7.0Hz).

参考例 28

(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル

窒素気流下、(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸 (2.38 g, 8.68 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、10%塩化水素メタノール溶液 (30 mL) を加えて30分加熱還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加えて、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で分離精製して、(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル (1.93 g, 収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.97 (1H, brs), 7.67 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J=7.9, 7.5\text{Hz}$), 3.79 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.55 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

参考例 29

15 *N,N*-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド

窒素気流下、(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル (1.87 g, 6.48 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.35 g, 35.7 mmol) とメタノール (5 mL) を加えて、室温で24時間攪拌し、さらに4時間加熱還流した。室温に戻し、反応液にメタノールを加えて溶媒を留去した。残渣を水とクロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール=5:1) で分離精製して *N,N*-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド (1.56 g, 5.99 mmol, 収率92%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.94 (1H, brs), 7.67 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=7.3, 0.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=7.9, 7.3\text{Hz}$), 3.90 (2H, td, $J=6.0, 6.1\text{Hz}$), 3.55 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.49 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 1.27 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

参考例 30

N, N-ジエチル-3-(2-オキソエチル)-1*H*-インドール-7-カルボキシアミド

- 5 *N, N*-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、参考例 24 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.75(1H, t, *J*=2.5Hz), 9.10(1H, brs), 7.59(1H, d, *J*=7.9Hz), 7.26(1H, dd, *J*=7.2, 0.7Hz), 7.21(1H, d, *J*=2.3Hz), 7.12(1H, dd, *J*=7.9, 7.2Hz), 3.82(2H, dd, *J*=2.5, 0.7Hz), 3.56(4H, q, *J*=7.1Hz), 1.27(6H, t, *J*=7.1Hz).

実施例 32

- 10 *N, N*-ジエチル-3-(2-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1*H*-インドール-7-カルボキシアミド

N, N-ジエチル-3-(2-オキソエチル)-1*H*-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.28(1H, brs), 7.59(1H, d, *J*=7.9Hz), 7.19(1H, dd, *J*=7.3, 0.9Hz), 7.09(1H, dd, *J*=7.9, 7.3Hz), 6.69(2H, d, *J*=8.5Hz), 6.66(1H, d, *J*=2.2Hz), 6.30(2H, d, *J*=8.5Hz), 4.15(1H, d, *J*=8.3Hz), 3.54(4H, brs), 3.01-3.06(1H, m), 2.92-2.97(1H, m), 2.74-2.81(1H, m), 2.64-2.70(1H, m), 2.49-2.57(1H, m), 1.26(6H, brs), 1.24(3H, d, *J*=6.1Hz).

参考例 31

- 20 1*H*-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド

インドール-6-カルボン酸を用いて、参考例 14 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20(6H, brs), 3.3-3.5(4H, brs), 6.54(1H, s), 7.11(1H, d, *J*=6.8Hz), 7.25(1H, m), 7.47(1H, s), 7.61(1H, d, *J*=8.1Hz), 8.80(1H, brs).

- 25 参考例 32

(*R*)-[2-(6-ジエチルカルバモイル-1*H*-インドール-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 9*H*-フルオレン-9-イルメチルエステル

1*H*-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例 15 と同様の

の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, brs), 1.25 (3H, brs), 1.42 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.25 (2H, brs), 3.56 (2H, brs), 4.21 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, dq, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.37 (2H, dt, $J=3.1, 7.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, dd, $J=3.8, 7.3\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

参考例 33

(R) - 3 - (2-アミノプロピル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド

(R) - [2 - (6-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - 1-メチル-2-オキシエチル]カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを用いて、参考例 16 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.20 (6H, brs), 2.60 (1H, d, $J=8.3, 14.2\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=4.7, 14.2\text{Hz}$), 3.22 (1H, m), 3.3-3.5 (4H, brs), 7.00 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=1.3, 8.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

15 実施例 33

3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

(R) - 3 - (2-アミノプロピル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、実施例 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.14 (3H, brs), 1.26 (3H, brs), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.16-3.35 (5H, m), 3.56 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.2\text{Hz}, 10.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{Hz}$), 7.3-7.4 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.9 (1H, brs).

25 参考例 34

3 - { (2R) - 2 - [2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニルフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド

(R) - 3 - (2-アミノプロピル) - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジエ

チルアミドを用いて、参考例 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.88 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31-7.43 (6H, m), 7.20 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.03-7.12 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 4.51 (1H, dd, $J=8.5, 4.1\text{Hz}$), 3.54 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.91-3.07 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.78-2.86 (3H, m), 2.71 (dd, $J=11.8, 8.5\text{Hz}$), 1.26 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

実施例 34

3- { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

- 10 3- { (2R) - 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニルフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド (15.1 mg, 0.0255 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50% w/w, 5 mg) を加えて、水素気流下室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をプレパラティブ TLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液 - 飽和アンモニアメタノール溶液 = 5 : 1) と HPLC 分取 (トリフルオロ酢酸 - アセトニトリル - 水) で分離精製して、目的の 3- { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩 (10.0 mg, 0.0162 mmol, 収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 10.7 (1H, s), 7.67-7.71 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.07-7.20 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.80-4.86 (1H, m), 3.30-3.68 (5H, m), 3.18-3.28 (3H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 1.08-1.34 (9H, m).

参考例 35

- 25 [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチル] - [2 - (7 - ジエチルカルバモイル - 1H - インドール - 3 - イル) - (1R) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

窒素気流下、3- { (2R) - 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニルフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル

ル} - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド (72.3 mg, 0.122 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (40 mg, 0.183 mmol) を加えて室温で17時間攪拌した。反応液を水に
 5 かけて、クロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール=30:1) で分離精製して、目的の [2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチル] - [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (79 mg, 0.114 mmol, 収率93%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.88(1H, s), 7.63(1H, d, *J*=7.3Hz), 7.49(1H, brs), 7.35-7.43(6H, m), 7.20(1H, d, *J*=7.2Hz), 7.09(1H, dd, *J*=8.8, 7.7Hz), 6.95-7.00(2H, m), 6.82(1H, s), 5.10(2H, s), 4.71(1H, d, *J*=8.3Hz), 4.28-4.34(1H, m), 3.50-3.62(5H, m), 3.11-3.15(1H, m), 2.90(3H, s), 2.79(2H, m), 1.22-1.26(18H, m).

15 参考例36

[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

20 [2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチル] - [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (70.0 mg, 0.101 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50% w/w, 35 mg) を加えて、水素気流下室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過した。ろ液の溶媒を留去して粗 [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (54.8 mg) を得た。さらに粗 [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチル

エチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホ
 ニルアミノフェニル) エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (54.8 mg) の
N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、1, 2-ジブロモエタン (18 μ
 L, 0.209 mmol) と炭酸カリウム (27.9 mg, 0.202 mmol) を
 5 加えて80℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水にあけて酢酸
 エチルで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し
 た。溶媒を留去して得られる粗生成物をプレパラティブTLC (酢酸エチル) で分離
 精製して、目的の [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)
 - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタ
 10 ンスルホニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル)
 エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (54.2 mg, 0.0862 mmol,
 収率85%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.85 (1H, s), 7.62-7.66 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.06-7.16 (2H,
 m), 6.89-6.95 (2H, m), 4.70 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 4.23-4.35 (3H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 3.48-
 15 3.65 (5H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.80 (3H, m), 1.22-1.27 (18H, m).

実施例 35

3- { (2R) - 2- [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-
 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) エチルアミノ]
 プロピル} - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸
 20 塩

窒素気流下、[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)
 - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタン
 スルホニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) エ
 チル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (48.4 mg, 0.077 mmol) の塩
 25 化メチレン (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (250 μ L) 加えて、室温で18
 時間、さらにトリフルオロ酢酸 (1 mL) 加えて、室温で3時間、さらにトリフルオ
 ロ酢酸 (1 mL) とチオアニソール (50 μ L) 加えて、室温で1時間攪拌した。反
 応液に飽和重曹水を加えてpH8に調節し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルム-
 メタノール (2:1, 75 mL) を加えて溶解し、不溶物をろ別した。溶媒を留去し

て得られる粗生成物をプレパラティブTLC（飽和アンモニアクロロホルム溶液）とHPLC分取（トリフルオロ酢酸－アセトニトリル－水）で分離精製して、目的の3-
 - { (2R) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メタンスルホニル - 3
 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イル) エチルアミノ] プ
 5 ロピル } - 1H - インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩
 (6.6 mg, 0.0103 mmol, 収率13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 10.6 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08-7.16 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 4.78 (1H, dd, $J=6.7, 4.1\text{Hz}$), 4.
 25-4.32 (2H, m), 3.63-3.92 (5H, m), 3.32-3.59 (4H, m), 3.39 (1H, dd, $J=16.7, 3\text{Hz}$), 3.07 (1
 10 H, dd, $J=16.7, 11.4\text{Hz}$), 2.92 (3H, s), 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97-1.30 (6H, m).

参考例 37

(R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1H - インドール - 7 - カルボン酸メチル
 (R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1H - インドール - 7 - カルボン酸 ジエ
 チルアミド (1.80 g, 6.59 mmol) を6N塩酸10mLおよび1, 4 - ジ
 15 オキサン10mLに溶解し、密封条件下150°Cで14時間攪拌した。冷却後、濃縮
 して、残渣を10% HCl / メタノールに溶解した。12時間還流したのち、冷却し
 て濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナト
 リウムで乾燥して濃縮を行い、目的の (R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1H -
 インドール - 7 - カルボン酸メチル (1.53 g, 収率100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.71 (1H, dd, $J=8.1, 14.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, ddd, $J=0$
 20 .7, 5.2, 14.3Hz), 3.99 (3H, s), 7.15 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.84 (1
 H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=0.9, 7.5\text{Hz}$), 9.69 (1H, brs).

参考例 38

3 - [(2R) - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - (2R) - 2 - (トリエチルシリ
 25 ルオキシ) エチルアミノ) プロピル] - 1H - インドール - 7 - カルボン酸メチル
 (R) - (ピリジン - 3 - イル) オキシラン (1.17 g, 9.7 mmol) およ
 び (R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1H - インドール - 7 - カルボン酸メチル
 (1.50 g, 6.5 mmol) のメタノール (10mL) 溶液を密封条件下100
 °Cにて2時間攪拌したのち、冷却して濃縮した。残渣をN, N - ジメチルホルムアミ

70

ド (20 mL) に溶解し、イミダゾール (1.70 g, 25 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (61 mg, 0.5 mmol) および トリエチルシリルクロライド (3.25 mL, 19.4 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/50) で精製して、目的の 3-[(2R)-2-(2-ピリジン-3-イル-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (0.74 g, 収率 24%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.43(6H, dq, J=2.5, 8.3Hz), 0.80(9H, t, J=8.0Hz), 1.09(3H, d, J=6.2Hz), 2.69-2.77(2H, m), 2.84(1H, dd, J=6.7, 14.4Hz), 2.91-2.99(2H, m), 3.99(3H, s), 4.76(1H, dd, J=5.0, 7.1Hz), 7.05(1H, d, J=2.1Hz), 7.11-7.15(2H, m), 7.53-7.56(1H, m), 7.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.88(1H, dd, J=1.1, 7.6Hz), 8.45(1H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 8.52(1H, d, J=2.1Hz), 9.60(1H, brs).

実施例 36

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル

3-[(2R)-2-(2-ピリジン-3-イル-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (0.72 g, 1.54 mmol) をトリフルオロ酢酸 (20 mL) に溶解して、室温で 1 日攪拌した。濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/100 ~ 1/3) で精製して、目的の 3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (440 mg, 収率 81%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16(3H, d, J=6.2Hz), 2.70(1H, dd, J=9.3, 12.2Hz), 2.88-2.95(3H, m), 3.06-3.11(1H, m), 3.99(3H, s), 4.61(1H, dd, J=3.6, 9.2), 7.14-7.18(2H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.65-7.68(1H, m), 7.81(1H, d, J=7.8Hz), 7.90(1H, dd, J=0.8, 7.5Hz), 8.49(1H, d, J=1.7, 4.8Hz), 8.54(1H, d, J=1.2Hz), 9.71(1H, brs).

実施例 37

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル
アミノ) プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ
5 ルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (440mg, 1
.24mmol) および水酸化カリウム (1.14g, 20mmol) の水 (2mL)
/メタノール (10mL) 溶液を室温で19時間攪拌した。濃縮後、逆相カラムク
ロマトグラフィー (オクタデシルシリル, トリフルオロ酢酸/水/メタノール) で精
製して、目的の3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-
10 3-イルエチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフ
ルオロ酢酸塩 (560mg, 収率80%) を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.32(3H, d, J=6.5Hz), 3.05(1H, dd, J=9.5, 14.2Hz), 3.30-3.41(3H, m)
, 3.65-3.73(1H, m), 5.13(1H, dd, J=3.3, 9.9Hz), 7.16(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.33(1H, s)
, 7.67(1H, dd, J=5.2, 8.0Hz), 7.88(1H, d, J=7.4Hz), 7.89(1H, d, J=7.8Hz), 8.13-8.17(1H
15 , m), 8.62(1H, dd, J=1.2, 5.1Hz), 8.72(1H, d, J=1.8Hz), 10.67(1H, brs).

実施例 38~41

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ
ルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩
を用いて、実施例11と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

20 実施例 38

(3-{ (2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ
ルアミノ] プロピル}-1H-インドール-7-イル)-ピペリジン-1-イルメタ
ノン・2トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.32(3H, d, J=6.6Hz), 1.53-1.71(6H, m), 3.04(1H, dd, J=9.3, 14.2Hz)
25 , 3.32-3.47(4H, m), 3.44(1H, dd, J=3.2, 12.8Hz), 3.67-3.97(3H, m), 5.26(1H, dd, J=3.0,
9.9Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.28(1H, s), 7.72(1H, dd, J=1.8, 7.2Hz), 8.03(1H, dd, J=7.7,
8.1Hz), 8.57(1H, d, J=8.1Hz), 8.81(1H, d, J=5.5Hz), 8.88(1H, d, J=1.3Hz).

実施例 39

(3-{ (2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ

ルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-7-イル) - モルホリン-4-イルメタ
ノン・2トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.85-3.12 (2H, m), 3.32-3.48 (2H, m), 3.68 (9H, m), 5.17 (1H, dd, J=3.1, 10.0Hz), 7.10-7.21 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=1.1, 7.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 8.34 (1H, d, J=8.1Hz), 8.71 (1H, d, J=4.8Hz), 8.79 (1H, s), 10.78 (1H, brs).

実施例 40

3- { (2R) - 2- [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル
アミノ] プロピル} - 1 H-インドール-7-カルボン酸 ジメチルアミド・2トリ
フルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 2.87-3.33 (9H, m), 3.39 (1H, dd, J=3.3, 12.9Hz), 3.68-3.72 (1H, m), 5.16 (1H, dd, J=3.2, 9.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.4, 7.7Hz), 7.19 (1H, dd, J=0.9, 7.2Hz), 7.29 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=1.1, 7.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=5.4, 8.1Hz), 8.32 (1H, d, J=8.1Hz), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.77 (1H, s), 10.72 (1H, brs).

15 実施例 41

3- { (2R) - 2- [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル
アミノ] プロピル} - 1 H-インドール-7-カルボン酸 エチルアミド・2トリフ
ルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.12 (2H, m), 3.31-
20 3.49 (2H, m), 3.46 (2H, q, J=7.3Hz), 3.68-3.72 (1H, m), 5.21 (1H, dd, J=3.1, 10.0Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.32 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=7.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=0.8, 7.9Hz), 7.92 (1H, dd, J=5.4, 8.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.1Hz), 8.75 (1H, d, J=5.4Hz), 8.85 (1H, s).

実施例 42

(1R) - 1- (3-クロロフェニル) - 2- [2- (7-ジエチルアミノメチル-
25 1 H-インドール-3-イル) - (1R) - 1- (メチル) エチルアミノ] エタノール

3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシ
エチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (30 mg, 0.07 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を 0℃ に冷却し

73

、 LiAlH_4 (9 mg, 0.21 mmol) を加えて 0°C で4時間攪拌した。水 (10 μL)、15% NaOH 水 (10 μL)、水 (30 μL) を加え、不溶物を濾別して濾液を濃縮した。残渣を逆相 HPLC 分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的の (1R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[2-(7-ジエチルアミノメチル-1H-インドール-3-イル)-(1R)-1-(メチル)エチルアミノ]エタノール (16 mg, 収率 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J=9.6, 14.2\text{Hz}$), 3.15-3.34 (3H, m), 3.26 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.65-3.69 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.98 (1H, d, $J=3.1, 10.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.5, 7.7\text{Hz}$), 7.30-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.76 (1H, dd, $J=0.7, 7.9$).

実施例 43

{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルエステル

{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 (4 mg, 0.011 mmol) および炭酸カリウム (3 mg, 0.022 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) に加え、 0°C にて1-ヨードエチル シクロヘキシル カーボネート (J. Antibiot., 40巻, 1号, 81-90頁 (1987年)) (7.8 mg, 0.026 mmol) を加えた。 0°C にて2時間攪拌したのち、飽和食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/20~1/1) で精製して、目的の {3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルエステル (1 mg, 収率 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.28-1.53 (6H, m), 1.56 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 1.73 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 2.89-3.01 (3H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 4.60-4.66 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.81 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, q, $J=5.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, d

d, $J=7.8, 7.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.22-7.24 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例 44

5 {3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸エチル・2塩酸塩

{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 (65 mg, 0.176 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.1 mL) および粉末のモレキュラーシーブ 4A (商品名, 0.3 g) を加えて、20時間還流した。冷却後、不溶物を濾別して、飽和重曹水を加えてからエタノールを減圧留去した。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エタノール/クロロホルム=1/5~1/1) で精製した。得られた精製物をエタノール (3 mL) に溶解し、1規定HC1/ジエチルエーテル (0.5 mL) を加えた。減圧濃縮して、目的の {3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸エチル・2塩酸塩 (63 mg, 収率76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=10.2, 13.9\text{Hz}$), 3.25-3.39 (3H, m), 3.50 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 5.11-5.16 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.72 (1H, brs), 8.17 (1H, brs), 8.70 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 8.78 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 11.15 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

実施例 45

25 3-{ (2R)-2-[2-(3-クロロフェニル) - (2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド

(R)-3-(2-アミノプロピル) -1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド (960 mg, 3.51 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に、(R)-(+)-3-クロロスチレンオキシド (1.09 g, 7.02 mmol)

を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1→（飽和アンモニアクロロホルム溶液）／メタノール＝20／1）で精製し、3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-イン
 5 ドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド (950mg, 2.22mmol, 63%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (3H, d, J=6.2Hz), 1.20 (6H, br), 2.64 (1H, dd, J=9.0, 12.1Hz), 2.83 (2H, d, J=6.6Hz), 2.88 (1H, dd, J=3.7, 12.1Hz), 3.04 (1H, m), 3.30 (4H, br), 4.50 (1H, dd, J=3.5, 8.9Hz), 7.08 (1H, d, J=2.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 7.21 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.1Hz), 8.16 (1H, br).

実施例46

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドル-6-カルボン酸

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシ
 15 エチルアミノ] プロピル} - 1H-インドル-6-カルボン酸 ジエチルアミド (800mg, 1.87mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (10ml) に、6N-HCl (10ml) を加え、24時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をオクタデシルシリルカラムクロマトグラフィー（トリフルオロ酢酸／メタノール／水）で精製し、さらにメタノール-水 (pH7) から結晶化して3- { (2R)
 20 - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドル-6-カルボン酸 (304mg, 0.815mmol, 44%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.28 (3H, d, J=6.5Hz), 2.99 (1H, dd, J=8.7, 14.2Hz), 3.18 (3H, m), 3.56 (1H, m), 4.92 (1H, m), 7.31 (4H, m), 7.43 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.2
 25 , 8.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.2Hz).

実施例47

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドル-6-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシ

エチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-6-カルボン酸 (9.8 mg, 0.0263 mmol) を逆相 HPLC 分取 (オクタデシルシリル, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製し、3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-6-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩 (3.9 mg, 0.0080 mmol, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.03 (1H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=10.0, 12.5\text{Hz}$), 3.20 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd, $J=9.2, 10.0\text{Hz}$), 7.31 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=1.4, 8.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, m).

10 実施例 48 ~ 59

3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-6-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

実施例 48

15 3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-6-カルボン酸 ジブチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.74 (3H, brs), 1.01 (3H, brs), 1.10 (2H, brs), 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.42 (2H, brs), 1.54 (2H, brs), 1.68 (2H, brs), 3.02 (1H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.15-3.31 (4H, m), 3.52 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.1, 10.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=1.3, 8.2\text{Hz}$), 7.36 (4H, m), 7.41 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

実施例 49

25 3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1 H-インドール-6-カルボン酸 (3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.29 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.53 (2H, dt, $J=7.2, 8.5\text{Hz}$), 1.69 (1H, m), 3.02 (2H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.27 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.2, 10.0\text{Hz}$), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, m).

実施例 50

(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-イル)-ピペリジン-1-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.30 (3\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}), 1.41-1.65 (6\text{H}, \text{m}), 3.02 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.3, 14.2\text{Hz}), 3.17 (1\text{H}, \text{m}), 3.27 (2\text{H}, \text{m}), 3.30-3.50 (2\text{H}, \text{m}), 3.66-3.88 (2\text{H}, \text{m}), 4.95 (1\text{H}, \text{dd}, J=3.2, 10.0\text{Hz}), 7.10 (2\text{H}, \text{dd}, J=1.4, 8.2\text{Hz}), 7.34 (4\text{H}, \text{m}), 7.45 (1\text{H}, \text{m}), 7.47 (1\text{H}, \text{m}), 7.66 (1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), .$

実施例 51

- 10 (3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-イル)-モルホリン-4-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.30 (3\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}), 3.02 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.4, 14.2\text{Hz}), 3.17 (1\text{H}, \text{dd}, J=10.1, 12.5\text{Hz}), 3.25-3.76 (6\text{H}, \text{m}), 4.95 (1\text{H}, \text{dd}, J=3.2, 10.0\text{Hz}), 7.13 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.4, 8.2\text{Hz}),$
 15 $7.27 (4\text{H}, \text{m}), 7.47 (1\text{H}, \text{m}), 7.50 (1\text{H}, \text{m}), 7.67 (1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}).$

実施例 52

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸 ((1S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 0.97 (6\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 1.31 (3\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}), 1.49-1.57 (4\text{H}, \text{m}), 3.04 (2\text{H}, \text{dd}, J=9.1, 14.3\text{Hz}), 3.27 (2\text{H}, \text{m}), 3.61 (3\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 3.66 (1\text{H}, \text{m}), 4.30 (1\text{H}, \text{tt}, J=4.7\text{Hz}), 4.93 (1\text{H}, \text{dd}, J=3.2, 10.2\text{Hz}), 7.34 (4\text{H}, \text{m}), 7.45 (1\text{H}, \text{s}), 7.54 (1\text{H}, \text{m}), 7.66 (1\text{H}, \text{m}), 7.91 (1\text{H}, \text{d}, J=16.2\text{Hz}).$

実施例 53

- 25 3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸 アミド・トリフルオロ酢酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.31 (3\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}), 3.04 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.1, 14.3\text{Hz}), 3.17 (2\text{H}, \text{m}), 3.25-3.35 (3\text{H}, \text{m}), 3.66 (1\text{H}, \text{m}), 4.94 (1\text{H}, \text{dd}, J=3.2, 9.9\text{Hz}), 7.35 (4\text{H}, \text{m}), 7.45 (1\text{H}, \text{m}), 7.59 (1$

H, dd, $J=1.5, 8.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, m).

実施例 5 4

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 メチルアミド・トリ

5 フルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.03 (2H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.27-3.35 (3H, m), 3.65 (3H, m), 4.94 (1H, dd, $J=3.2, 10.0\text{Hz}$), 7.34 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) 7.91 (1H, m).

実施例 5 5

10 3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジメチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.10-3.35 (6H, m), 3.04 (4H, m), 3.66 (1H, m), 4.93 (1H, dd, $J=3.2, 10.2\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=1.3, 8.2\text{Hz}$), 7.27 (3H, m), 7.47 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

実施例 5 6

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 エチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.24 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.16-3.35 (3H, m), 3.46 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.65 (1H, m), 4.94 (1H, dd, $J=3.2, 10.0\text{Hz}$), 7.35 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.91 (1H, m).

実施例 5 7

25 [(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] 酢酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31 (6H, m), 3.04 (1H, dd, $J=9.3, 14.2\text{Hz}$), 3.17 (1H, dd, $J=10.0, 12.5\text{Hz}$), 3.30 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$, 9.

9Hz), 7.37 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=1.5, 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97 (1H, m).

実施例 58

(2S) - 2 - [(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.51 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J=9.3, 14.2$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J=12.5$ Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.60 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=3.2, 10.0$ Hz), 7.37 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=1.5, 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.96 (1H, m).

実施例 59

3 - [(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 2.66 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J=9.3, 14.2$ Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.66 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.95 (1H, d, $J=1.8, 9.9$ Hz), 7.27 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J=1.5, 8.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.90 (1H, m).

実施例 60 ~ 62

実施例 24 と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

実施例 60

[(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] 酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J=9.3, 14.2$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J=10.0, 12.6$ Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.95 (1H, d, $J=3.1, 10.0$ Hz), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=1.5, 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97 (1H, m).

実施例 61

(2S) - 2 - [(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 6 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 1.52 (3H, d, J=7.3Hz), 3.03 (1H, dd, J=9.3, 14.2 Hz), 3.18 (1H, dd, J=10.0, 12.6Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.62 (2H, q, J=7.3Hz), 4.95 (1H, d, J=3.2Hz, 10.0Hz), 7.35 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, m).

実施例 62

3 - [(3 - { (2R) - 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 6 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (3H, d, J=6.5Hz), 2.65 (3H, d, J=6.8Hz), 3.02 (1H, dd, J=9.3, 14.1 Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t, J=6.8Hz), 4.94 (1H, d, J=3.1Hz, 10.0Hz), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, s).

15 参考例 39

3 - { (2R) - 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2 - (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 6 - カルボン酸ジエチルアミド

(R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 ジエチルアミド (20.0mg, 0.0742mmol) のアセトニトリル溶液 (1.0ml) に、(R) - N - [2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - ヨード - 1 - トリエチルシリルオキシエチル) フェニル] メタンスルホンアミド (41.1mg, 0.0742mmol) を加え、反応容器を密封し 110℃ で 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をプレパラティブ TLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液 / メタノール = 50 / 1) で精製し、3 - { (2R) - 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2 - (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ] プロピル } - 1H - インドール - 6 - カルボン酸ジエチルアミド (19.2mg, 0.0272mmol, 37%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.44 (6H, m), 0.81 (9H, t, J=8.0Hz), 1.09 (3H, d, J=6.2Hz), 1.20 (6H, br

8 1

), 2.63 (1H, dd, $J=5.6, 11.3$ Hz), 2.76 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.30 (4H, br), 4.66 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 5.07 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=2.1, 8.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=1.3, 8.1$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.40 (7H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.41 (1H, br).

5 実施例 6 3

3- { (2R) - 2- [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

- 10 3- { (2R) - 2- [2- (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - (2R) - 2- (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド (18.0 mg, 0.0254 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.0 ml) に、トリフルオロ酢酸 (100 μ l) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に5%炭酸カリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
- 15 、減圧濃縮して残渣 (19 mg) を得た。残渣のメタノール溶液 (1.0 ml) に、10%パラジウム炭素 (50% w/w, 5.0 mg) を加え、水素気流下4時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち減圧濃縮し、残渣を逆相HPLC分取 (オクタデシルシリル, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製し、3- { (2R) - 2- [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩 (950 mg, 2.22 mmol, 63%) を得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.14-1.27 (6H, br), 1.30 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.93 (3H, s), 3.01 (1H, dd, $J=9.2, 14.2$ Hz), 3.18 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.30 (2H, br), 3.56 (2H, br), 3.66 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=1.4, 8.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=2.2, 8.5$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.43 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

25

参考例 4 0

3- [(2R) - 2- (2-ピリジン-3-イル- (2R) - 2- (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチ

ルアミド

(R) - 3 - (2-アミノプロピル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例38と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.44(6H, m), 0.81(9H, t, *J*=7.8Hz), 1.08(3H, d, *J*=6.2Hz), 1.20(6H, br), 2.70(2H, m), 2.80(1H, dd, *J*=6.8, 14.2Hz), 2.96(2H, m), 3.30(4H, br), 4.76(1H, m), 6.99(1H, d, *J*=1.3Hz), 7.07(1H, dd, *J*=1.3, 8.1Hz), 7.15(1H, dd, *J*=4.9, 8.1Hz), 7.41(1H, s), 7.52(1H, d, *J*=8.1Hz), 7.56(1H, m), 8.44(1H, br), 8.46(1H, dd, *J*=1.7, 4.8Hz), 8.50(1H, d, *J*=2.0Hz).

実施例64

3 - [(2R) - 2 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド

3 - [(2R) - 2 - (2-ピリジン-3-イル- (2R) - 2 - (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、実施例36と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13(3H, d, *J*=6.2Hz), 1.20(6H, br), 2.66(2H, dd, *J*=9.2, 12.2Hz), 2.80(2H, m), 2.87(2H, d, *J*=3.7, 12.2Hz), 3.05(1H, m), 3.40(4H, m), 4.54(1H, dd, *J*=3.6, 9.1Hz), 7.06(1H, d, *J*=2.2Hz), 7.10(1H, dd, *J*=1.4, 8.2Hz), 7.22(1H, m), 7.43(1H, s), 7.56(1H, d, *J*=8.1Hz), 7.64(1H, dt, 7.9, 1.8Hz), 8.47(1H, dd, *J*=1.6, 4.8Hz), 8.51(1H, d, *J*=2.1Hz), 8.68(1H, brs).

20 参考例41

3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - *N*, *N*-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミド

1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例18と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.18(6H, brs), 2.27(6H, s), 3.34-3.57(4H, m), 3.60(2H, s), 7.11(1H, dd, *J*=8.1, 1.4Hz), 7.15(1H, d, *J*=1.4Hz), 7.42(1H, brs), 7.67(1H, d, *J*=8.1Hz), 8.80(1H, brs).

参考例42

3 - (シアノメチル) - *N*, *N*-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミド

83

3-((ジメチルアミノ)メチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを用いて、参考例19と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.14-1.25(6H, m), 3.32-3.58(4H, m), 3.83(1H, d, J=0.9Hz), 7.15(1H, dd, J=8.1, 1.3Hz), 7.23-7.24(1H, m), 7.47(1H, brs), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 8.97(1H, brs).

参考例43

(6-((ジエチルアミノ)カルボニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

3-(シアノメチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを用いて、参考例20と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.08-1.29(6H, m), 3.29-3.60(4H, m), 3.58(2H, s), 6.22(1H, d, J=1.3Hz), 7.01(1H, dd, J=8.1, 1.3Hz), 7.36(1H, s), 7.45(1H, d, J=8.1Hz), 9.08(1H, s).

参考例44

(6-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル

(6-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸を用いて、参考例28と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.19(6H, brs), 3.35-3.54(4H, m), 3.71(3H, s), 3.78(2H, s), 7.13(1H, dd, J=8.2, 1.3Hz), 7.22(1H, m), 7.44(1H, brs), 7.59(1H, d, J=8.2Hz), 8.67(1H, brs).

参考例45

N,N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド

(6-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチルを用いて、参考例29と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.19(6H, brs), 1.54(1H, t, J=6.1Hz), 3.02(2H, t, J=6.3Hz), 3.25-3.53(4H, m), 3.90(2H, td, J=6.3, 6.1Hz), 7.11-7.13(2H, m), 7.43(1H, s), 7.60(1H, d, J=8.1Hz), 8.37(1H, brs).

参考例46

N,N-ジエチル-3-(2-オキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド

N, N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-インドール-6-カルボキサミドを用いて、参考例24と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.11-1.25(6H, m), 3.31-3.59(4H, m), 3.76(2H, dd, *J*=2.4, 0.5Hz), 7.07-7.10(2H, m), 7.42(1H, m), 7.47(1H, d, *J*=8.2Hz), 9.66(1H, brs), 9.70(1H, t, *J*=2.4Hz).

5 実施例65

N, N-ジエチル-3-(2-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1*H*-インドール-6-カルボキサミド

10 *N, N*-ジエチル-3-(2-オキシエチル)-1*H*-インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例30と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.15-1.32(6H, m), 1.23(3H, d, *J*=6.1Hz), 2.50-2.65(2H, m), 2.80-2.87(1H, m), 2.91-2.96(1H, m), 3.0-3.09(1H, m), 3.38-3.64(4H, m), 4.03(1H, d, *J*=8.5Hz), 6.21(2H, d, *J*=8.5Hz), 6.65(2H, d, *J*=8.5Hz), 6.91(1H, d, *J*=2.1Hz), 6.97(1H, dd, *J*=8.1, 2.1Hz), 7.35(1H, s), 7.39(1H, d, *J*=8.1Hz), 8.30(1H, brs).

15 実施例66

(*R*)-*N, N*-ジエチル-3-{2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]エチル}-1*H*-インドール-7-カルボキサミド

20 *N, N*-ジエチル-3-(2-オキシエチル)-1*H*-インドール-7-カルボキサミドおよび(*R*)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノールを用いて、実施例30と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(6H, t, *J*=7.1Hz), 2.65(1H, dd, *J*=12.3, 9.2Hz), 2.90(1H, dd, *J*=12.3, 3.6Hz), 2.92-3.06(4H, m), 3.54(4H, q, *J*=7.1Hz), 4.65(1H, dd, *J*=9.2, 3.6Hz), 7.03(1H, d, *J*=1.5Hz), 7.08(1H, dd, *J*=7.7, 7.5Hz), 7.17-7.23(4H, m), 7.35(1H, s), 7.64(1H, d, *J*=7.7Hz), 9.02(1H, s).

25 実施例67

(3-{(2*R*)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2*R*)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1*H*-インドール-7-イル)-ピロリジン-1-イル-メタノン・トリフルオロ酢酸塩

実施例11と同様の方法にて合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.85–2.03 (4H, m), 3.04 (1H, dd, $J=9.2, 14.2\text{Hz}$), 3.17 (1H, dd, $J=10.2, 12.6\text{Hz}$), 3.24–3.47 (3H, m), 3.68 (4H, m), 4.93 (1H, dd, $J=6.7, 10.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$), 7.27–7.39 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

実施例 68

- 5 3- { 2- [(1 S, 2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -
1- (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H-インドール-7-カルボン酸エチル
窒素気流下、*N, N*-ジエチル-3- (2- ((1 S, 2 R) - 2-ヒドロキシ
- 2- (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル) アミノ) エチル) - 1 H-
インドール-7-カルボキシアミド (215.5 mg, 0.526 mmol) のアセ
10 トニトリル (18 mL) 溶液に、リン酸二ナトリウム (112 mg, 0.789 mmol)
を加え、さらに1規定のトリエチルオキシニウムテトラフルオロボレート塩化
メチレン溶液 (1.58 mL, 1.58 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌し
た。反応液に、飽和重曹水 (18 mL) と炭酸水素ナトリウム (200 mg) を加え
てさらに2時間攪拌した。水とクロロホルムを加えて分配した。有機層を飽和重曹水
15 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=50:1→5:1)
で分離精製して3- { 2- [(1 S, 2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ
フェニル) - 1- (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H-インドール-7-カル
ボン酸エチル (128.4 mg, 0.336 mmol, 64%) を得た。
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.45 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.80–2.86 (1H, m), 2.89–
2.97 (3H, m), 3.04–3.08 (1H, m), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.68 (2H, d,
 $J=8.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=7.8, 7.5\text{Hz}$), 7.80
(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.60 (1H, brs).

実施例 69

- 25 3- { 2- [(1 S, 2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル)
- 1- (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H-インドール-7-カルボン酸
3- { 2- [(1 S, 2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル)
- 1- (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H-インドール-7-カルボン酸エチ
ル (115 mg, 0.301 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) と水 (5

mL) 溶液に、水酸化リチウム (36 mg, 1.51 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液でpH7に調節して溶媒を留去した。残渣を逆相カラム (オクタデシルシリル, 水→水-メタノール=10:1→9:1→6:1) で分離して3-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸 (69.3 mg, 0.195 mmol, 65%) を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.08(3H, d, J=6.7Hz), 3.20-3.26(2H, m), 3.33-3.43(3H, m), 5.01(1H, d, J=3.1Hz), 6.75(2H, d, J=8.6Hz), 7.03-7.15(3H, m), 7.30(1H, s), 7.74(1H, d, J=7.8Hz), 7.79(1H, d, J=7.3Hz).

10 実施例70

3-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸エチルアミド

3-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸 (29.1 mg, 0.0821 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、エチルアミン塩酸塩 (67 mg, 0.822 mmol) とトリエチルアミン (171 μL, 1.23 mmol) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (WSC I) 塩酸塩 (78.7 mg, 0.411 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt, 55.5 mg, 0.411 mmol) を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけてクロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を分取TLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール=20:1) で分離精製して、3-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸エチルアミド (7.5 mg, 0.0197 mmol, 24%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.02(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 2.68(1H, qd, J=6.3, 6.3Hz), 2.76-2.90(2H, m), 2.97(1H, dt, J=14.3, 5.3Hz), 3.02-3.08(1H, m), 3.57(2H, qd, J=7.

3, 5. 1Hz), 4. 39(1H, d, $J=6.3$ Hz), 6. 38(1H, brt, $J=5.1$ Hz), 6. 56(2H, d, $J=8.5$ Hz), 6. 85(1H, d, $J=2.1$ Hz), 6. 91(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 10(1H, dd, $J=7.8, 7.2$ Hz), 7. 36(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7. 72(1H, d, $J=7.8$ Hz), 9. 70(1H, s).

実施例 7 1 ~ 7 4

- 5 3 - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸を用いて、実施例 1 1 と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

実施例 7 1

- 10 (3 - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H - インドール - 7 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1. 08(3H, d, $J=6.5$ Hz), 1. 50(2H, brs), 1. 70(4H, m), 3. 22(2H, m), 3. 41(3H, m), 3. 75(4H, brs), 4. 99(1H, d, $J=3.1$ Hz), 6. 76(2H, m), 7. 14(4H, m), 7. 27(1H, s), 7. 70(1H, dd, $J=2.4, 6.9$ Hz).

15 実施例 7 2

- (3 - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H - インドール - 7 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン・トリフルオロ酢酸塩

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1. 08(3H, d, $J=6.5$ Hz), 3. 22(2H, m), 3. 41(3H, m), 3. 70(8H, brs), 4. 99(1H, d, $J=3.1$ Hz), 6. 76(2H, m), 7. 15(2H, m), 7. 18(2H, m), 7. 29(1H, s), 7. 73(1H, dd, $J=1.3, 7.7$ Hz).

実施例 7 3

- 25 (3 - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (メチル) エチルアミノ] エチル } - 1 H - インドール - 7 - イル) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン・2 トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1. 08(3H, d, $J=6.5$ Hz), 2. 93(3H, s), 3. 29(4H, m), 3. 39(3H, m), 3. 50(4H, brs), 4. 43(2H, brs), 5. 00(1H, d, $J=3.1$ Hz), 6. 76(2H, m), 7. 15(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7. 18(1H, t, $J=7.8$ Hz), 7. 28(1H, d, $J=6.9$ Hz), 7. 31(1H, s), 7. 78(1H, d, $J=8.0$ Hz).

実施例 7 4

3- {2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル)
-1- (メチル) エチルアミノ] エチル} -1H-インドール-7-カルボン酸ジメ
チルアミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.08 (3H, d, J=6.5Hz), 2.98 (3H, brs), 3.16 (3H, brs), 3.22 (2H, m), 3.3
9 (3H, m), 5.00 (1H, d, J=3.0Hz), 6.76 (2H, m), 7.16 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=1.
3, 7.7Hz).

実施例 75 ~ 76

3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ
ルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩
10 を用いて、実施例 11 と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

実施例 75

{3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチ
ルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イル} -ピロリジン-1-イル-メ
タノン・2トリフルオロ酢酸塩
15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J=9.3, 1
4.2Hz), 3.34 (2H, m), 3.43 (3H, m), 3.69 (3H, m), 5.25 (1H, dd, J=3.0, 9.9Hz), 7.13 (1H, t, J
=7.8Hz), 7.30 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J=5.7, 8.0Hz), 8.58 (1H, m), 8.80 (1H, d,
J=5.5Hz), 8.89 (1H, s).

実施例 76

20 アゼパン-1-イル- {3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-ピ
リジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イル} メタノ
ン・2トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.57 (4H, m), 1.68 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.03 (1H
, dd, J=9.3, 14.2Hz), 3.34 (2H, m), 3.43 (3H, m), 3.69 (3H, m), 3.76 (2H, m), 5.27 (1H, dd, J=
25 3.0, 9.9Hz), 7.13 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=2.3, 6.7Hz), 8.05 (1H, dd, J=5.7, 8
.0Hz), 8.58 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=5.5Hz), 8.89 (1H, s).

実施例 77 ~ 89

実施例 11 と同様の方法にて以下の実施例 77 ~ 89 の化合物を合成した。

実施例 77

89

N-ベンジル-3-((2*R*)-2-{[(2*R*)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-1*H*-インドール-7-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31 (3H, d, *J*=6.5Hz), 3.05 (1H, dd, *J*=9.0, 14.3Hz), 3.16-3.31 (3H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.93 (1H, dd, *J*=3.3, 9.9Hz), 7.15 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7Hz), 7.21-7.39 (9H, m), 7.67 (1H, d, *J*=7.0Hz), 7.81 (1H, dd, *J*=0.8, 7.9Hz).

実施例 78

3-((2*R*)-2-{[(2*R*)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-*N*-フェニル-1*H*-インドール-7-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.33 (3H, d, *J*=6.5Hz), 3.07 (1H, dd, *J*=9.1, 14.3Hz), 3.15-3.33 (3H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 4.95 (1H, dd, *J*=3.6, 10.1Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.21 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7Hz), 7.31-7.39 (6H, m), 7.45-7.46 (1H, m), 7.72-7.75 (2H, m), 7.85 (2H, dd, *J*=7.6, 9.1Hz).

15 実施例 79

(1*R*)-2-[(1*R*)-2-{7-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1*H*-インドール-3-イル}-1-メチルエチル)アミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.29 (3H, d, *J*=6.6Hz), 3.03 (1H, dd, *J*=9.5, 14.2Hz), 3.18 (1H, dd, *J*=10.2, 12.6Hz), 3.25-3.35 (6H, m), 3.65-3.69 (1H, m), 3.90 (4H, m), 4.37 (2H, s), 4.96 (1H, dd, *J*=3.1, 10.1Hz), 7.17 (1H, t, *J*=7.4Hz), 7.27 (1H, dd, *J*=0.8, 7.2Hz), 7.31-7.39 (5H, m), 7.46-7.53 (6H, m), 7.78 (1H, dd, *J*=0.9, 7.9Hz).

実施例 80

(1*R*)-1-(3-クロロフェニル)-2-[(1*R*)-1-メチル-2-{7-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1*H*-インドール-3-イル}エチル)アミノ]エタノール・2トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.32 (3H, d, *J*=6.5Hz), 3.04 (1H, dd, *J*=9.2, 14.3Hz), 3.15-3.32 (7H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.80 (4H, m), 4.94 (1H, dd, *J*=2.8, 9.7Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.01 (2H, dd, *J*=0.9, 8.7Hz), 7.15 (1H, t, *J*=7.3Hz), 7.21-7.42 (8H, m), 7.48 (1H, m), 7.74 (1H, dd, *J*

=1.0, 7.9Hz).

実施例 8 1

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ
エチル]アミノ}プロピル)-N-シクロペンチル-1H-インドール-7-カルボ
ン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31(3H, d, J=6.5Hz), 1.61-1.68(4H, m), 1.78-1.80(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 3.04(1H, dd, J=9.1, 14.4Hz), 3.14-3.29(3H, m), 3.63-3.69(1H, m), 4.93(1H, dd, J=3.1, 9.8Hz), 7.13(1H, t, J=7.7Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.44(1H, m), 7.63(1H, dd, J=0.6, 7.5Hz), 7.79(1H, dd, J=0.7, 7.9Hz).

10 実施例 8 2

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ
エチル]アミノ}プロピル)-N-シクロヘキシル-1H-インドール-7-カルボ
ン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.24-1.45(6H, m), 1.31(3H, d, J=6.6Hz), 1.81-1.85(2H, m), 1.97-2.02(2H, m), 3.04(1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.14-3.27(3H, m), 3.65-3.67(1H, m), 3.93(1H, m), 4.93(1H, dd, J=3.4, 9.9Hz), 7.13(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.44(1H, s), 7.63(1H, d, J=7.1Hz), 7.78(1H, d, J=7.9Hz).

実施例 8 3

(1R)-1-(3-クロロフェニル)-2-[[(1R)-1-メチル-2-{7-
[(4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル]-1H-インドール-3-イル
}エチル]アミノ]エタノール・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 0.97(3H, d, J=6.4Hz), 1.31(3H, d, J=6.5Hz), 1.03-1.93(5H, m), 2.81-3.20(4H, m), 3.03(1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.17(1H, dd, J=10.1, 12.6Hz), 3.24-3.28(2H, m), 3.64-3.69(1H, m), 4.94(1H, d, J=3.2, 10.1Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.27(1H, m), 7.31-7.39(3H, m), 7.47(1H, m), 7.68-7.73(1H, m).

実施例 8 4

(1R)-2-({ (1R)-2-[7-(アゼパイン-1-イルカルボニル)-1H-
インドール-3-イル]-1-メチルエチル}アミノ)-1-(3-クロロフェニル)
エタノール・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.57-1.69 (6H, m), 1.90 (2H, m), 3.03 (1H, dd, $J=9.2, 14.3\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=10.2, 12.6\text{Hz}$), 3.25-3.28 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 4.94 (1H, dd, $J=2.8, 9.7\text{Hz}$), 7.12-7.16 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.31-7.42 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.67-7.72 (1H, m).

5 実施例 8 5

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インドール-7-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.67-1.77 (2H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 3.04 (1H, dd, $J=9.1, 14.3\text{Hz}$), 3.17-3.28 (3H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 4.94 (1H, dd, $J=3.1, 9.9\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=7.7, 7.7\text{Hz}$), 7.31-7.36 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=0.8, 8.0\text{Hz}$).

実施例 8 6

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-シクロヘキシル-N-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.87-1.15 (2H, m), 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.46-1.93 (8H, m), 2.90 (3H, m), 3.03 (1H, dd, $J=9.2, 14.2\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=10.2, 12.6\text{Hz}$), 3.25-3.28 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.95 (1H, dd, $J=3.1, 10.1\text{Hz}$), 7.12-7.16 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.32-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

実施例 8 7

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-7-カルボン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.30 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.13-2.23 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J=9.4, 14.2\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=10.2, 12.6\text{Hz}$), 3.25-3.31 (2H, m), 3.31-3.68 (3H, m), 4.96 (1H, dd, $J=3.1, 10.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$), 7.18-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.32-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J=1.4, 7.5\text{Hz}$).

実施例 8 8

(1R) - 2 - [((1R) - 2 - { 7 - [(4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 1 - メチルエチル) アミノ] - 1 - (3 - クロロフェニル) エタノール・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 1.15-1.89 (5H, m), 2.57 (2H, d, J=6.9Hz), 3.00 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.17 (1H, dd, J=10.2, 12.5Hz), 3.24-3.29 (2H, m), 3.64-3.69 (3H, m), 4.93 (1H, dd, J=3.1, 10.0Hz), 7.13-7.16 (5H, m), 7.22-7.26 (3H, m), 7.31-7.37 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2.1, 6.7Hz).

実施例 89

(1R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - [((1R) - 2 - { 7 - [(3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 1 - メチルエチル) アミノ] エタノール・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.73-0.99 (8H, m), 1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 1.51-1.89 (2H, m), 2.36-2.60 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=9.2, 14.3Hz), 3.18 (1H, dd, J=10.3, 12.6Hz), 3.25-3.28 (2H, m), 3.53-3.97 (2H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=3.0, 9.9Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.32-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m).

実施例 90

3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } プロピル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸エチル

3 - { (2R) - 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) - (2R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸 (50 mg, 0.134 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.05 mL) および粉末のモレキュラーシーブ 4A (商品名、0.3 g) を加えて、150℃にて16時間加熱した。冷却後、不溶物を濾別して、飽和重曹水を加えてからエタノールを減圧留去した。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/エタノール=4/1) で精製して、表題化合物 (50 mg, 収率93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (3H, d, J=6.2Hz), 1.45 (3H, t, J=7.1Hz), 3.04 (1H, dd, J=6.4, 12.7Hz), 2.85-2.89 (3H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 4.45 (2H, q, J=7.1Hz), 4.53 (1H, dd, J=3.7, 8.9Hz), 7.12-7.17 (3H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7.8Hz), 7.91 (1H, d

, $J=7.4\text{Hz}$), 9.70 (1H, brs).

参考例 47

3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸エチル

3- ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (3-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] アミノ } プロピル) - 1H-インドール-7-カルボン酸エチルを用いて、参考例 17 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.46 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.96-2.98 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=6.5, 8.5\text{Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=8.7, 8.8\text{Hz}$), 4.42-4.49 (3H, m), 5.34 (1H, dd, $J=6.6, 8.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.06-7.14 (4H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=0.8, 7.5\text{Hz}$), 9.65 (1H, brs).

参考例 48

3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸

3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸エチル (55 mg, 0.129 mmol) および水酸化カリウム (70 mg, 1.3 mmol) の水 (1 mL) およびエタノール (2 mL) 溶液を、室温にて3日間攪拌した。1N塩酸を加えて中性にしたのち、析出した結晶を濾過して、表題化合物 (44 mg, 収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.34 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.98-3.00 (2H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.95 (1H, dd, $J=9.1, 9.1\text{Hz}$), 4.37-4.46 (1H, m), 5.42 (1H, dd, $J=6.2, 9.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.02-7.13 (4H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.79-7.82 (2H, m).

実施例 91

(1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 2 - [((1R) - 2 - { 7 - [(2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル) カルボニル] - 1H-インドール-3-イル } - 1-メチルエチル) アミノ] エタノール・トリフルオロ酢酸塩

3- { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1

, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボン酸 (30 mg, 0.075 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に塩化チオニル (0.011 mL, 0.15 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、テトラヒドロフラン (3 mL) および2, 6-ジメチルピペリジン (85 mg, 0.75 mmol) を加えて室温で1日攪拌した。反応液濃縮後、エタノール (1 mL) / 水 (1 mL) および水酸化カリウム (0.60 g) を加えて70℃で6.5時間攪拌した。反応液を塩酸で酸性にしたのち、HPLC分取 (トリフルオロ酢酸-アセトニトリル-水) で分離精製して、表題化合物 (8 mg, 収率18%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.31 (9H, m), 1.46-1.61 (3H, m), 1.78 (2H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=9.2, 14.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J=10.2, 12.5 Hz), 3.25-3.27 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=3.1, 10.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, m).

実施例 9 2 ~ 9 5

15 実施例 9 1 と同様の方法にて以下の実施例 9 2 ~ 9 5 の化合物を合成した。

実施例 9 2

(1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 2 - { [(1R) - 2 - (7 - { [(2R, 6S) - 2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル] カルボニル} - 1H-インドール-3-イル) - 1-メチルエチル] アミノ } エタノール・トリフルオロ酢酸塩

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.31 (9H, m), 1.46-1.61 (3H, m), 1.78 (2H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=9.2, 14.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J=10.3, 12.6 Hz), 3.25-3.27 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=3.1, 10.1 Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.31-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=1.1, 7.7 Hz).

実施例 9 3

25 3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (3-クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] アミノ } プロピル) - N, N-ジイソプロピル-1H-インドール-7-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.40 (9H, m), 2.62 (1H, dd, J=9.2, 12.1 Hz), 2.83 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=3.6, 12.1 Hz), 3.00-3.06 (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J=3.5

, 9.1Hz), 7.05-7.24(6H, m), 7.35(1H, s), 7.61(1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.78(1H, brs).

実施例 9 4

(1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 2 - { [(1R) - 2 - (7 - { [(2R, 5R) - 2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] カルボニル} - 1H-インドール-3-イル) - 1-メチルエチル] アミノ} エタノール・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.68(3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.31(3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.36(3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.57-1.69(2H, m), 2.17-2.39(2H, m), 3.04(1H, dd, $J=9.0, 14.3$ Hz), 3.17(1H, dd, $J=10.2, 12.6$ Hz), 3.24-3.34(2H, m), 3.64-3.69(1H, m), 4.24-4.28(1H, m), 4.49-4.52(1H, m), 4.93(1H, dd, $J=3.2, 10.1$ Hz), 7.13(1H, dd, $J=7.8, 8.4$ Hz), 7.24-7.27(2H, m), 7.31-7.40(3H, m), 7.46-7.47(1H, m), 7.71(1H, dd, $J=0.8, 7.9$ Hz).

実施例 9 5

(1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 2 - [((1R) - 2 - { 7 - [(2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) カルボニル] - 1H-インドール-3-イル} - 1-メチルエチル) アミノ] エタノール・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.21(6H, m), 1.30(3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.73(2H, m), 2.11(2H, m), 3.02(1H, dd, $J=9.2, 14.3$ Hz), 3.17(1H, dd, $J=10.2, 12.6$ Hz), 3.25-3.34(2H, m), 3.63-3.68(1H, m), 4.10(2H, m), 4.95(1H, dd, $J=3.1, 10.1$ Hz), 7.13(1H, dd, $J=7.3, 7.6$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=1.2, 7.2$ Hz), 7.26(1H, s), 7.31-7.39(3H, m), 7.47-7.48(1H, m), 7.70(1H, dd, $J=1.2, 7.7$ Hz).

参考例 4 9

3 - ((2R) - 2 - ((5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) プロピル) - 1H-インドール-7-イルカルバミン酸 *tert* ブチル

窒素気流下、3 - { (2R) - 2 - [(5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 (504mg, 1.26mmol) のトルエン (25mL) と *t*-ブチルアルコール (12.5mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (379 μ L, 1.76mmol) とトリエチルアミン (245 μ L, 1.76mmol) を加えて、室温で30分、100℃で5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液

にあけて、酢酸エチルで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル＝2：1→1：1）で分離精製して、表題化合物（427mg，72%）を得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ：1.30(3H, d, *J*=6.8Hz), 1.56(9H, s), 2.96(2H, d, *J*=7.0Hz), 3.22(1H, dd, *J*=8.6, 6.8Hz), 3.80(1H, t, *J*=8.8Hz), 4.37-4.36(1H, m), 5.33(1H, dd, *J*=8.9, 6.8Hz), 6.68(1H, brd, *J*=6.8Hz), 6.74(1H, brs), 6.87(1H, d, *J*=7.6Hz), 6.96(1H, dd, *J*=7.9, 7.6Hz), 7.02(1H, d, *J*=2.3Hz), 7.10-7.17(2H, m), 7.22-7.24(1H, m), 7.35(1H, d, *J*=7.9Hz), 9.78(1H, brs).

10 参考例50

(5R)-3-((1R)-2-(7-アミノ-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

窒素気流下、3-((2R)-2-((5R)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)プロピル)-1H-インドール-7-イルカルバミン酸tertブチル(419.2mg, 0.894mmol)のメタノール(2mL)溶液に、10%塩酸メタノール溶液(10mL)を加えて、室温で21時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を飽和アンモニアクロロホルム水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール＝1：0→20：1)で分離精製して、表題化合物(299mg, 90%)を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ：1.33(3H, d, *J*=6.8Hz), 2.93(2H, d, *J*=7.6Hz), 3.24(1H, dd, *J*=8.6, 6.8Hz), 3.81(1H, t, *J*=8.8Hz), 4.42-4.51(1H, m), 5.31(1H, dd, *J*=9.0, 6.8Hz), 6.55(1H, dd, *J*=7.3, 0.6Hz), 6.71(1H, d, *J*=7.8Hz), 6.91(1H, t, *J*=7.9, 7.5Hz), 7.00(1H, d, *J*=2.4Hz), 7.02-7.06(2H, m), 7.16-7.19(1H, m), 8.32(1H, s).

参考例51

N-3-((2R)-2-((5R)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)プロピル)-1H-インドール-7-イル

プロパン酸アミド

窒素気流下、(5R)-3-((1R)-2-(7-アミノ-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (28.4 mg, 0.0768 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (13.5 μ L, 0.0969 mmol) とプロピオニルクロリド (8 μ L, 0.0921 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあげて酢酸エチルで分配抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で分離精製して表題化合物 (34.3 mg, 収率100%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, *J*=7.5Hz), 1.23 (3H, d, *J*=6.8Hz), 2.40 (2H, q, *J*=7.5Hz), 2.86 (2H, d, *J*=7.4Hz), 3.19 (1H, dd, *J*=8.5, 7.0Hz), 3.74 (1H, t, *J*=8.8Hz), 4.29-4.38 (1H, m), 5.26 (1H, dd, *J*=8.8, 7.0Hz), 6.78-6.82 (2H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 7.01-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, dd, *J*=7.9, 7.7Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.31 (1H, d, *J*=7.7Hz), 7.72 (1H, s), 9.74 (1H, s).

実施例96

N-(3-((2R)-2-((2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)プロパン酸アミド

N-(3-((2R)-2-((5R)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)プロピル)-1H-インドール-7-イル)プロパン酸アミド (28.4 mg, 0.0666 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液に、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加えて室温で15時間、60℃で11時間攪拌した。エタノールを留去し、飽和重曹水とクロロホルムを加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をHPLC分取 (水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸)、分取薄層クロマトグラフィー (1st; 飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール=10:1、2nd; クロロホルム-メタノール=10:1) で分離精製することにより表題化合物 (3.3 mg, 12.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.45 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=12.2, 9.3\text{Hz}$), 2.79-2.83 (3H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 4.48 (1H, dd, $J=9.3, 3.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.07-7.16 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, brs), 9.78 (1H, brs).

5 参考例 5 2

テトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボン酸

テトラヒドロ-2H-ピラン-4, 4-ジカルボン酸ジエチル (4.04 g, 20 mmol) を 30% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) に懸濁し、室温で 28 時間攪拌した。反応液を濃塩酸により pH 1 に調節し、水と酢酸エチルを加えて分配し、
10 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物に、酢酸エチル (30 mL) を加えてリパルプ洗浄し、固体を濾取した。固体を乾燥することによりテトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボン酸 (3.19 g, 18.3 mmol, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90 (4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.55 (4H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 12.93 (2H, s).

15 参考例 5 3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

テトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボン酸 (1.01 g, 5.80 mmol) を 185°C で 1 時間攪拌した。反応残渣にトルエン (5 mL) を加えて結晶化することによりテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (480.6 mg, 3
20 .69 mmol, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48-1.58 (2H, m), 1.70-1.74 (2H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 12.22 (1H, s).

実施例 9 7

N-(3-((2R)-2-((2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)シクロヘキサン
25 カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

(5R)-3-((1R)-2-(7-アミノ-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (30 mg, 0.08 mmol)、シクロヘキサンカルボン酸 (15 mg, 0.

12 mm o 1)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (31 mg, 0.12 mm o 1) およびトリエチルアミン (0.033 mL, 0.24 mm o 1) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を室温で2.5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 20:1) で精製した。精製後の残渣および水酸化カリウム (0.5 g) のエタノール (2 mL) / 水 (1 mL) 溶液を80℃で3.5時間攪拌した。反応液を塩酸で酸性にしたのち、HPLC分取 (トリフルオロ酢酸-アセトニトリル-水) で分離精製して、表題化合物 (29 mg, 収率65%) を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.28-1.43(3H, m), 1.31(3H, d, J=6.5Hz), 1.57-1.61(2H, m), 1.73-1.76(1H, m), 1.85-1.89(2H, m), 1.96-2.02(2H, m), 2.47-2.51(1H, m), 3.02(1H, dd, J=9.0, 14.3Hz), 3.16(1H, dd, J=10.1, 12.6Hz), 3.12-3.27(2H, m), 3.62-3.68(1H, m), 4.92(1H, dd, J=3.2, 9.9Hz), 7.04(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.15(1H, dd, J=0.6, 7.5Hz), 7.21(1H, s), 7.30-7.38(3H, m), 7.44-7.46(2H, m).

15 実施例98

N-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)-1*H*-インドール-7-イル)テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

実施例97と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.31(3H, d, J=6.5Hz), 1.85-1.98(4H, m), 2.74-2.80(1H, m), 3.02(1H, dd, J=8.9, 14.3Hz), 3.16-3.28(3H, m), 3.49-3.55(2H, m), 3.63-3.68(1H, m), 4.01-4.06(2H, m), 4.93(1H, m), 7.05(1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 7.14(1H, d, J=0.8, 7.5Hz), 7.30-7.38(3H, m), 7.45(1H, m), 7.47(1H, dd, J=0.8, 7.9Hz).

実施例99

N-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)-1*H*-インドール-7-イル)-1-メチルピペラジン-4-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

(5*R*)-3-((1*R*)-2-(7-アミノ-1*H*-インドール-3-イル)-1-メチルエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-

100

オン (30 mg, 0.08 mmol)、*N*-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (34 mg, 0.24 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (46 mg, 0.24 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (32 mg, 0.24 mmol)、トリエチルアミン (67 μ L, 0.48 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム溶液: メタノール = 100:1~20:1) で精製した。精製後の残渣および水酸化カリウム (0.5 g) のエタノール (2 mL) / 水 (1 mL) 溶液を80℃で3.5時間攪拌した。反応液を塩酸で酸性にしたのち、HPLC分取 (トリフルオロ酢酸-アセトニトリル-水) および分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, 飽和アンモニアクロロホルム溶液: メタノール = 10:1) で分離精製して、表題化合物 (5 mg, 収率13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.90-2.07 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.36 (1H, m), 2.61 (1H, dd, $J=9.2, 12.1\text{Hz}$), 2.81-2.88 (3H, m), 2.96-3.05 (3H, m), 4.49 (1H, dd, $J=3.6, 9.2\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.15-7.18 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 9.88 (1H, brs).

参考例54

3-[(2R)-2-({ (2R)-2-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -2-[(トリエチルシリル) オキシ] エチル} アミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸メチル

(R)-*N*-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル) フェニル] メタンスルホンアミド (2.09 g, 3.72 mmol)、(R)-3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (1.00 g, 3.72 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.9 mL, 11.2 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) -アセトニトリル (20 mL) 混合溶液を封管中、110℃で18時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和重曹水、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して残

101

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1から100／4）で精製して、表題化合物（1.05g, 収率42%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.42(6H, m), 0.73(12H, m), 2.83(3H, s), 3.00(5H, m), 3.93(3H, s), 5.05(2H, s), 5.06(1H, m), 6.7-7.5(11H, m), 7.77(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 9.62(1H, br).

参考例55

3-[(2R)-2-[(2R)-2-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸

3-[(2R)-2-[(2R)-2-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-2-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル)アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル(400mg, 0.601mmol)のメタノール溶液(20ml)に、水酸化カリウム(336mg, 6.01mmol)の水溶液(2.0ml)を加え、40℃で9時間攪拌した。0℃で反応液に1N-塩酸を加えて中性として、pH標準液(pH6.8, 5.0ml)を加えた。逆相カラム（オクタデシルシリル, 水／メタノール＝95／5から40／60）で精製し、表題化合物(296mg, 収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.51(2H, br), 1.71(4H, brs), 3.03(1H, dd, $J=9.1, 14.2\text{Hz}$), 3.17(1H, dd, $J=10.1, 12.5\text{Hz}$), 3.25(2H, m), 3.65(1H, m), 3.70(2H, br), 4.95(1H, dd, $J=3.2, 10.1\text{Hz}$), 7.15(2H, m), 7.27(1H, s), 7.34(3H, m), 7.48(1H, s), 7.71(1H, dd, $J=2.2, 6.9\text{Hz}$).

実施例100

N-{2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-インドール-3-イル]エチル]アミノ]エチル]フェニル}メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩

3-[(2R)-2-[(2R)-2-{4-(ベンジルオキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸(40.0mg, 0.0744mmol)のジ

102

メチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に、トリエチルアミン (124 μ l, 1.22 mmol)、ピロリジン (62.1 μ l, 0.744 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (143 mg, 0.744 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101 mg, 0.744 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得た残渣を分取薄層クロマトグラフィー (15%メタノール/クロロホルム) で精製した。得られた化合物をメタノール (2.0 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50% w/w, 20 mg) を加え、水素気流下30分間攪拌し、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣のアセトニトリル溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、逆相HPLC分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製し、表題化合物 (25.0 mg, 収率55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.29 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.88 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J=9.0, 14.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.64 (3H, m), 4.83 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=0.9, 7.9\text{Hz}$).

実施例101~104

実施例100と同様の方法にて以下の実施例101~127の化合物を合成した。

実施例101

20 N -{2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-({ (1R)-1-メチル-2-[7-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-1H-インドール-3-イル] エチル} アミノ) エチル] フェニル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.5-1.7 (6H, m), 2.92 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J=9.0, 14.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.40 (2H, brs), 3.65 (1H, m), 3.70 (2H, brs), 4.83 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.1-7.2 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=2.2, 6.8\text{Hz}$).

実施例102

N -{2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-({ (1R)-1-

103

メチルー 2- [7- (モルホリン-4-イルカルボニル) -1H-インドール-3-イル] エチル} アミノ) エチル] フェニル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (3H, d, J=6.6Hz), 2.93 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J=9.0, 14.3Hz), 3.20 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.65 (9H, m), 4.83 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=6.9Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=2.1Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.2, 7.7Hz).

実施例 103

N- (2-ヒドロキシ-5- { (1R) -1-ヒドロキシ-2- [((1R) -1-メチルー 2- {7- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1H-インドール-3-イル} エチル) アミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド・2トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (3H, d, J=6.5Hz), 2.93 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.20 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.45 (4H, m), 3.65 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.27 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=2.1Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.0, 8.8Hz).

実施例 104

3- { (2R) -2- [((2R) -2-ヒドロキシ-2- {4-ヒドロキシ-3- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} エチル) アミノ] プロピル} -N, N-ジメチルー 1H-インドール-7-カルボン酸アミド・トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (3H, d, J=6.6Hz), 2.92 (3H, s), 3.02 (4H, m), 3.20 (5H, m), 3.25 (1H, m), 3.40 (2H, brs), 3.65 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J=4.8, 8.3Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.1Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz).

参考例 56

N- (3- { (1R) -2-ヨード-1- [(トリエチルシリル) オキシ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド

N- [3- (2-ブロモアセチル) フェニル] メタンスルホンアミドを用いて、参考例 5、参考例 6、参考例 7 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.54-0.61 (6H, m), 0.91 (9H, t, J=7.7Hz), 3.01 (3H, s), 3.33 (2H, d, J=6.1Hz), 4.75 (1H, t, J=5.8Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.23 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz).

.9Hz).

実施例105

5 *N,N*-ジエチル-3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-{3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)アミノ]プロピル}-1*H*-インドール-7-カルボン酸アミド

N-(3-{(1*R*)-2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}フェニル)メタンスルホンアミドおよび(*R*)-3-(2-アミノプロピル)-1*H*-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミドを用いて、参考例8と同様の方法にて表題化合物を合成した。

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.15(3H, d, *J*=6.1Hz), 1.26(6H, t, *J*=7.0Hz), 2.59(1H, dd, *J*=5.0, 11.8 Hz), 2.69-2.76(2H, m), 2.82-2.87(1H, m), 2.86(3H, s), 2.95-3.03(1H, m), 3.53(4H, m), 4.45(1H, dd, *J*=5.0, 7.9Hz), 6.85(1H, m), 6.99(1H, m), 7.03-7.07(3H, m), 7.14-7.19(2H, m), 7.58(1H, dd, *J*=0.6, 7.9Hz), 9.00(1H, brs).

実施例106

15 4-[(1*R*, 2*S*)-1-ヒドロキシ-2-({2-[7-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1*H*-インドール-3-イル]エチル}アミノ)プロピル]フェノール・トリフルオロ酢酸塩

3-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1*H*-インドール-7-カルボン酸を用いて、実施例11と同様の方法にて表題化合物を合成した。

20 ¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.08(3H, d, *J*=6.5Hz), 1.88(2H, m), 2.01(2H, m), 3.22(2H, m), 3.41(3H, m), 3.68(2H, t, *J*=6.9Hz), 4.99(1H, d, *J*=3.1Hz), 6.76(2H, m), 7.14(3H, m), 7.30(2H, m), 7.72(1H, dd, *J*=0.9, 7.9Hz).

実施例107

25 3-((2*R*)-2-{[(2*R*)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-*N,N*-ジエチル-1*H*-インドール-7-カルボン酸アミド

(*R*)-4-クロロスチレンオキシドを用いて、実施例9と同様の方法にて表題化合物を合成した。

1 0 5

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.27 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.61 (1H, dd, $J=9.2, 12.1\text{Hz}$), 2.83–2.87 (m, 3H), 3.00–3.05 (1H, m), 3.55 (4H, q, $J=6.1\text{Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J=3.6, 9.1\text{Hz}$), 7.04–7.10 (2H, m), 7.21–7.31 (5H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.91 (1H, brs).

参考例 5 7

5 N, N -ジエチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド

2-ニトロフェニル酢酸を用いて、参考例 1 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.38–3.46 (4H, m), 4.05 (2H, s), 7.34 (1H, dd, $J=1.1, 7.6\text{Hz}$), 7.42–7.46 (1H, m), 7.55–7.59 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J=1.3, 8.2\text{Hz}$).

参考例 5 8

 N, N -ジエチル-2-(1H-インドール-7-イル)アセトアミド

N, N -ジエチル-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド (87.2 g, 0.369 mol) をテトラヒドロフラン (1.5 L) に溶解し、 -70°C に冷却した。
15 臭化ビニルマグネシウム/テトラヒドロフランの 1 モル溶液 (1.11 L, 1.11 mol) を滴下した。滴下終了後 -50°C でさらに 5 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム、ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、表
20 題化合物 (4.02 g, 収率 5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.94 (2H, s), 6.52–6.53 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=7.4, 7.6\text{Hz}$), 7.23–7.26 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 10.05 (1H, brs).

参考例 5 9

25 2-{3-[(2R)-2-アミノプロピル]-1H-インドール-7-イル}- N, N -ジエチルアセトアミド

N, N -ジエチル-2-(1H-インドール-7-イル)アセトアミドを用いて、参考例 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.06 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.

106

64 (1H, dd, $J=8.2, 14.0$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J=4.4, 14.2$ Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.34 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.92 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=7.1, 7.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 9.88 (1H, brs).

実施例 108

5 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}プロピル)-1H-インドール-7-イル]-N,N-ジエチルアセトアミド

2-{3-[(2R)-2-アミノプロピル]-1H-インドール-7-イル}-N,N-ジエチルアセトアミド (1.0 g, 3.48 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に N-トリメチルシリルアセトアミド (0.50 g, 3.83 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に (R)-(+)-3-クロロスチレンオキシド (0.89 mL, 6.96 mmol) を加え、110°C で 2 時間攪拌した。冷却後、2 規定塩酸 (5 mL) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。飽和重曹水および飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム溶液) で精製し、表題化合物 (0.90 g, 収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J=9.2, 12.1$ Hz), 2.82-2.90 (3H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.34 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.92 (2H, s), 4.50 (1H, dd, $J=3.6, 9.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.33-7.34 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 9.90 (1H, brs).

参考例 60

(1R)-2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミン

25 参考例 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=14.1, 8.2$ Hz), 2.86 (1H, d, $J=14.1, 4.9$ Hz), 3.24-3.32 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.34-7.43 (3H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 8.30 (1H, s).

参考例 61

107

(2R) -N-((1R) -2-(7-(ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチル) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルアセトアミド

(1R) -2-(7-(ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチルアミン (5.0 g, 17.8 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に氷冷撹拌下、(R) -2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル) 酢酸・硫酸塩 (4.68 g, 11.6 mmol)、トリエチルアミン (3.22 mL, 23.1 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (4.78 g, 24.9 mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.36 g, 24.9 mmol) を順次加え、室温にて2時間半、撹拌した。反応混合物を飽和重曹水と水との1:1混合液 (100 mL) にて希釈後、酢酸エチル (2 x 100 mL) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水と水との1:1混合液 (100 mL) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥、濾別後、濾液を減圧濃縮した。得られた淡褐色固体をクロロホルム 80 mL に分散し、不溶の白色固体を濾取、40 mL のクロロホルムにて洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (6.38 g, 収率 86%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J=14.6, 5.5 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14.6, 6.1 Hz), 4.32-4.39 (1H, m), 4.96 (1H, s), 5.20 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.72 (1H, d, 7.8 Hz), 6.73 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=8.0, 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.9, 4.8 Hz), 7.38-7.44 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, ddd, J=7.9, 2.2, 1.6 Hz), 8.34 (1H, brs), 8.53 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.2 Hz).

参考例 62

(1R) -2-((1R) -2-(7-(ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチル) アミノ) -1-ピリジン-3-イルエタノール
 (2R) -N-((1R) -2-(7-(ベンジルオキシ) -1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチル) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルアセトアミド (283 mg, 0.681 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、2M ボランジメチルスルフィド錯体テトラヒドロフラン溶液 (2.04 mL, 4.09 mmol) を加えて、3時間加熱還流した。反応液に10%塩化水素メタノー

ル溶液 (30 mL) を加えて 30 分攪拌し、溶媒を留去した。残渣に飽和重曹水とクロロホルムを加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することにより得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール=100:1) で分離精製し

5 て表題化合物 (184.8 mg, 収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=12.1, 9.2\text{Hz}$), 2.77-2.88 (3H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 4.54 (1H, dd, $J=9.2, 3.6\text{Hz}$), 5.19 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.20-7.22 (2H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.45-8.50 (3H, m).

10 参考例 63

(1R)-2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

15 (1R)-2-(((1R)-2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル) アミノ)-1-ピリジン-3-イルエタノール (182 mg, 0.453 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (148 mg, 0.677 mmol) を加えて室温で 1 日攪拌した。反応液を濃縮せずそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン \rightarrow *n*-ヘキサン-酢酸エチル \rightarrow 2:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 1:2) で分離精製して表題化
20 合物 (205.4 mg, 収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.29 (9H, s), 2.79-2.85 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 4.69 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, brs), 7.02 (1H, dd, $J=8.0, 7.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.26-7.32 (1H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.74 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.51-8.53 (3H, m).

25 参考例 64

(1R)-2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル ((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル)オキシ)エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

窒素気流下, (1R)-2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-

109

イル) -1-メチルエチル ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (8.05 g, 16.1 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、イミダゾール (4.37 g, 64.2 mmol) と塩化トリエチルシラン (5.44 mL, 32.1 mmol) を加えて、室

5 温で3時間攪拌した。反応液を水にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=5:1→3:1) で分離精製して表題化合物 (7.94 g, 収率80%) を得た。

IR(ATR/FT-IR, cm^{-1}): 1682, 1578, 1500, 1454, 1404, 1365, 1330, 1257, 1238, 1164, 1083, 1025, 1003.

参考例65

(1R)-2-(7-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル ((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

15 (1R)-2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル ((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.5 g, 4.06 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に、リン酸標準緩衝液 (pH 6.86, 2.5 mL) と10%パラジウム炭素 (50% w/w, 2.5 g) を加えて、水素気流下室温で1.5

20 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=3:1→3:2) で分離精製して表題化合物 (1.84 g, 収率87%) を得た。

25 IR(ATR/FT-IR, cm^{-1}): 3336, 1681, 1577, 1454, 1430, 1407, 1365, 1331, 1238, 1164, 1083, 1003.

実施例109

2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) プロピル)-1H-インドール-7-イル) オキシ) プロパン

110

酸

(1R)-2-(7-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル)オキシ)エチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル(100mg, 0.190mmol)のアセトン(10mL)溶液に、 α -ブロモプロパン酸エチル(51.6mg, 0.285mmol)、炭酸カリウム(31.5mg, 0.228mmol)、ヨウ化カリウム(5mg)を加え、16時間加熱還流した。反応液を放冷後濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=10/1から1/1)で精製し、2-((3-((2R)-((*tert*-ブトキシカルボニル)((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチル)オキシ)エチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチル(81.3mg, 収率68%)を得た。

さらに、2-((3-((2R)-((*tert*-ブトキシカルボニル)((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチル)オキシ)エチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチル(81.3mg, 0.130mmol)のエタノール(1.0mL)溶液に、4規定塩酸/ジオキサン溶液(1.0mL)を加え、室温で4時間攪拌した。水(1.0mL)を加えさらに1時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣をエタノール(1.25mL)と水(0.25mL)の混合液に溶解し、KOH(72.8mg, 1.30mmol)を加えた。室温で一晩攪拌後、1N-塩酸とpH緩衝液(pH6.8)用い、中性に調節した。エタノールを減圧留去し、0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(2.0mL)を加えた溶液を逆層カラム(商品名:コスモシル75C18-OPN(ナカライテスク), 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/メタノール=100/0から50/50)で精製し、表題化合物(80.1mg, 収率100%)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.31 and 1.32 (total 3H, d, *J*=6.5Hz), 1.66 (3H, d, *J*=6.6Hz), 3.03 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.70 (2H, br), 4.96 (1H, m), 5.26 (1H, m), 6.56 (1H, d, *J*=7.7Hz), 6.94 (1H, t, *J*=7.9Hz), 7.17 (1H, s), 7.21 (1H, dd, *J*=1.4, 8.0Hz), 8.01 (1H, dd, *J*=5.7, 8.0Hz), 8.53 (1H, d, *J*=8.1Hz), 8.78 (1H, d, *J*=5.2Hz), 8.88 (1H, m).

実施例110

1 1 1

N, N-ジエチル-2-((3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1*H*-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

2-((3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1*H*-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸 (18.8 mg, 0.0490 mmol) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (170 μ L, 1.22 mmol)、ジエチルアミン (50.7 μ L, 0.490 mmol)、*N, N*-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド (125 mg, 0.490 mmol) を加え、0°Cで2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得た残渣をアセトニトリル (2.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (30 μ L) を加え、逆相HPLC分取 (オクタデシルシリル, トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製し、表題化合物 (10.2 mg, 収率31%) を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.11(3H, t, *J*=7.0Hz), 1.17(3H, m), 1.32(3H, m), 1.60(3H, m), 3.03(1H, m), 3.29(2H, m), 3.36(2H, m), 3.39(1H, m), 3.53(2H, q, *J*=6.4Hz), 3.67(1H, m), 5.19(1H, m), 5.30(1H, m), 6.59(1H, dd, *J*=2.6, 7.7Hz), 6.94(1H, dd, *J*=7.8, 7.8Hz), 7.18(1H, s), 7.22(1H, dd, *J*=1.4, 7.9Hz), 7.91(1H, dd, *J*=5.6, 8.0Hz), 8.41(1H, d, *J*=8.1Hz), 8.74(1H, d, *J*=5.1Hz), 8.78(1H, m).

20 実施例 1 1 1

2-((3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1*H*-インドール-7-イル)オキシ)-*N, N*-ジメチルプロパン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.32(3H, m), 1.60(3H, m), 2.97(3H, s), 3.03(1H, m), 3.19(3H, s), 3.27(2H, m), 3.35(1H, m), 3.69(1H, m), 3.52(1H, m), 5.38(1H, m), 6.53(1H, dd, *J*=2.5, 7.7Hz), 6.94(1H, dd, *J*=7.8, 7.8Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, dd, *J*=2.5, 8.0Hz), 7.98(1H, m), 8.48(1H, m), 8.78(2H, m).

実施例 1 1 2

1 1 2

(1 R) - 2 - (((1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31 and 1.32 (total 3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.50 (4H, m), 1.60 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.65 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.56 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.65 (2H, m), 3.70 (1H, m), 5.23 (1H, m), 5.36 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J=2.6, 7.7\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=5.7, 8.0\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.80 (2H, m).

10 実施例 1 1 3

(1 R) - 2 - (((1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.31 and 1.32 (total 3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.62 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.03 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.58 (6H, m), 3.70 (3H, m), 5.25 (1H, m), 5.34 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=1.7, 7.7\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=0.9, 7.9\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=5.7, 8.0\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.86 (1H, m).

実施例 1 1 4

- 20 2 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸

実施例 1 0 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.32 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.63 (6H, s), 3.00 (1H, dd, $J=9.1, 14.2\text{Hz}$), 3.31 (2H, m), 3.41 (1H, dd, $J=4.3, 12.8\text{Hz}$), 3.65 (1H, m), 5.25 (1H, dd, $J=3.0, 9.7\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=5.7, 8.1\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.89 (1H, brs).

実施例 1 1 5

2 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 -

1 1 3

イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H-インドール-7-イル) オキシ) - N, N
 , 2-トリメチルプロパン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.32(3H, d, J=6.5Hz), 1.68(6H, s), 2.95(3H, s), 2.99(1H, dd, J=9.4, 1
 5 4.2Hz), 3.21(3H, s), 3.25-3.35(2H, m), 3.38(1H, dd, J=3.4, 12.8Hz), 3.65-3.69(1H, m),
 5.15(1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 6.43(1H, d, J=7.6Hz), 6.89(1H, t, J=7.9Hz), 7.17(1H, s), 7
 .23(1H, d, J=7.7Hz), 7.78(1H, dd, J=5.3, 8.1Hz), 8.28(1H, d, J=8.0Hz), 8.68(1H, dd, J=1
 .3, 5.3Hz), 8.77(1H, d, J=1.8Hz).

実施例 1 1 6

10 N, N-ジエチル-2-((3-((2R)-2-(((2R)-2-ヒドロキシ-
 2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H-インドール-7-イル
) オキシ) - 2-メチルプロパン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.1Hz), 1.11-1.15(6H, m), 1.71(6H, s), 2.65(1H, dd, J=
 15 9.3, 12.2Hz), 2.80-2.83(2H, m), 2.92(1H, dd, J=3.6, 12.2Hz), 3.04-3.09(1H, m), 3.39(2
 H, q, J=7.0Hz), 3.69(2H, d, J=7.1Hz), 4.54(1H, dd, J=3.6, 9.2Hz), 6.59(1H, d, J=7.7Hz),
 6.92(1H, t, J=7.9Hz), 7.01(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.24(1H, m), 7.
 65-7.68(1H, m), 8.24(1H, brs), 8.50(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.54(1H, d, J=2.1Hz).

実施例 1 1 7

20 (1R)-2-(((1R)-2-(7-(1, 1-ジメチル-2-オキソ-2-ピ
 ペリジン-1-イルエトキシ) - 1 H-インドール-3-イル) - 1-メチルエチル
) アミノ) - 1-ピリジン-3-イルエタノール・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.10(2H, brs), 1.30(3H, d, J=6.5Hz), 1.47(4H, brs), 1.69(6H, s), 2.9
 25 7(1H, dd, J=9.6, 14.1Hz), 3.31(2H, m), 3.45(1H, dd, J=3.1, 12.7Hz), 3.56(2H, brs), 3.65
 (1H, m), 3.84(2H, brs), 5.26(1H, d, J=3.0, 9.9Hz), 6.50(1H, d, J=7.7Hz), 6.88(1H, t, J=7
 .9Hz), 7.17(1H, s), 7.24(1H, d, J=14.3Hz), 8.01(1H, m), 8.56(1H, d, J=12.9Hz), 8.80(2H
 , d, J=5.3Hz), 8.91(1H, s).

実施例 1 1 8

1 1 4

(1 R) - 2 - (((1 R) - 2 - (7 - (1, 1 - ジメチルー 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.71 (6H, s), 3.00 (1H, dd, $J=6.7, 16.4\text{Hz}$), 3.31 (2H, m), 3.45 (1H, dd, $J=4.6, 12.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, brs), 3.60 (2H, brs), 3.67 (1H, m), 3.89 (2H, brs), 5.26 (1H, dd, $J=3.0, 10.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=5.6, 8.1\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.91 (1H, s).

10 実施例 1 1 9

(1 R) - 2 - (((1 R) - 1 - メチルー 2 - (7 - (((1 R) - 1 - メチルー 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

- 15 (1 R) - 2 - (7 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル ((2 R) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 2 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg, 0.570 mmol) の *N, N* - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (98.5 mg, 0.714 mmol)、(1 S) - 1 - メチルー 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル (特開 2000-273085 号公
20 報) (196 mg, 0.627 mmol) を加え、50°C で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム (45 mg)、(1 S) - 1 - メチルー 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル (120 mg) を追加し、60°C で 10 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え濾過し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してた残渣を
25 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/1 から 20/1) で精製し、(1 R) - 1 - メチルー 2 - (7 - (((1 R) - 1 - メチルー 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル ((2 R) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 2 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (209 mg, 収率 55%) を得た

。

さらに、(1R)-1-メチル-2-(7-((1R)-1-メチル-2-モル
ホリン-4-イル-2-オキシエチル)オキシ)-1H-インドール-3-イル)エ
チル((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-(トリエチルシリル)オキシ)エ
チル)カルバミン酸 *tert*-ブチル(190mg, 0.285mmol)のエタノ
ール溶液(2.0mL)に、4規定塩酸/ジオキサン(2.0mL, 8.0mmol)
を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、飽和食塩水を加えクロロ
ホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー(飽和アンモニアクロロホルム溶液/メタノール=100
/1から100/4)で精製し、表題化合物(107mg, 収率83%)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.14(3H, d, J=6.2Hz), 1.65(3H, d, J=6.6Hz), 2.66(1H, dd, J=9.3, 12.2
Hz), 2.83(2H, m), 2.89(1H, dd, J=3.6, 12.3Hz), 3.05(1H, m), 3.50(2H, m), 3.60(6H, m), 4.
54(1H, dd, J=3.4, 9.3Hz), 5.14(1H, q, J=6.7Hz), 6.62(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(1H, t, J=7.9
Hz), 7.02(1H, m), 7.24(1H, m), 7.25(1H, m), 7.66(1H, dt, J=1.7, 7.9Hz), 8.49(1H, dd, J=1
.6, 4.8Hz), 8.52(1H, d, J=2.2Hz), 8.70(1H, brs).

実施例120

(2R)-2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリ
ジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ
)プロパン酸・2トリフルオロ酢酸塩

(1R)-2-((1R)-1-メチル-2-(7-((1R)-1-メチル-
2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ)-1H-インドール-3-イル)
エチル)アミノ)-1-ピリジン-3-イルエタノール(96.3mg, 0.213
mmol)のメタノール(850μL)溶液に、テトラヒドロフラン(850μL)
、2規定水酸化リチウム(850μL)を加え、50℃で1時間攪拌した。0℃で反
応液に1規定塩酸を加えて中性として、pH標準液(pH6.8, 2.0mL)を加
えた。減圧濃縮し、オクタデシルシリル(ODS)カラムクロマトグラフィー(Co
smosil, 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/メタノール=100/1から70
/30)で精製し、表題化合物(99.7mg, 収率77%)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.33(3H, d, J=6.5Hz), 1.67(3H, d, J=6.6Hz), 3.01(1H, dd, J=8.8, 14.3

1 1 6

Hz), 3.30 (2H, m), 3.40 (1H, dd, $J=3.3, 12.8$ Hz), 3.70 (1H, m), 4.99 (1H, m), 5.23 (1H, dd, $J=3.1, 9.6$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.95 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=5.7, 8.0$ Hz), 8.51 (1H, m), 8.78 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.87 (1H, m).

実施例 1 2 1

- 5 (2R) - 2 - ((3 - ((2R) - 2 - (((2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1H - インドール - 7 - イル) オキシ) - *N*, *N* - ジメチルプロパン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.33 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.60 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.97 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J=8.7, 14.3$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.35 (1H, dd, $J=3.4, 12.8$ Hz), 3.68 (1H, m), 5.16 (1H, dd, $J=3.2, 9.7$ Hz), 5.36 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.94 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.91 (1H, m), 8.51 (1H, m), 8.75 (2H, brs).

実施例 1 2 2

- 15 (1R) - 2 - (((1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (((1R) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) オキシ) - 1H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.5-1.7 (6H, m), 1.61 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J=8.9, 14.3$ Hz), 3.30 (2H, m), 3.39 (1H, dd, $J=3.3, 12.8$ Hz), 3.56 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.66 (3H, m), 5.23 (1H, dd, $J=3.0, 9.6$ Hz), 5.35 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.95 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=5.7, 8.1$ Hz), 8.57 (1H, m), 8.81 (2H, m).

参考例 6 6

- 25 (1R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル

窒素雰囲気下、D - (+) - 乳酸メチル (20.8 g, 200 mmol) とモルホリン (19.1 mL, 220 mmol) に氷冷攪拌下で 60% 水素化ナトリウム (800 mg, 20.0 mmol) を少しずつ加えた後 50°C で 3 時間加熱攪拌した。室

1 1 7

温冷却後トルエンで共沸させて過剰のモルホリンを除去し、減圧乾燥し乳酸モルホリンアミド (32.1 g) を得た。

- 続いて窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム (8.41 g, 210 mmol) のテトラヒドロフラン (120 mL) 懸濁液に、氷冷攪拌下先程の乳酸モルホリンアミド (32.1 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を滴下後50℃で30分加熱攪拌した。氷冷後、塩化p-トルエンスルホン (45.8 g, 234 mmol) のテトラヒドロフラン (180 mL) 溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。1N塩酸水を加えた後酢酸エチルで分配抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。油状の残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (36.1 g, 収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.81 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.27 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.64-3.46 (8H, m), 2.46 (3H, s), 1.47 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

実施例 1 2 3

- (1R)-2-((1R)-1-メチル-2-(7-((1S)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル) オキシ)-1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ)-1-ピリジン-3-イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.15 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.66 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=9.4, 12.2\text{Hz}$), 2.83 (2H, m), 2.91 (1H, dd, $J=3.6, 12.2\text{Hz}$), 3.07 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.61 (6H, m), 4.59 (1H, dd, $J=3.5, 9.3\text{Hz}$), 5.13 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.66 (1H, dt, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=1.7, 4.8\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.60 (1H, brs).

実施例 1 2 4

- (2S)-2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) プロピル)-1H-インドール-7-イル) オキシ) プロパン酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.32 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.67 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00 (1H, dd, $J=9.0, 14.2$

1 1 8

Hz), 3.30 (2H, m), 3.40 (1H, dd, $J=3.2, 12.6$ Hz), 3.67 (1H, m), 4.97 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J=3.0, 10.5$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.95 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=5.7, 8.0$ Hz), 8.47 (1H, m), 8.78 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.86 (1H, m).

5 実施例 1 2 5

(2S)-2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチル

- 10 (2S)-2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸 (6.72 g, 17.53 mmol) のエタノール (135 mL) 懸濁液に、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 (55 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水とクロロホルムを加えて分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して
- 15 得られる粗生成物に酢酸エチル (50 mL) とジイソプロピルエーテル (50 mL) を加え、生成物を晶析し濾取した。濾物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥することにより表題化合物 (6.26 g, 収率87%) を得た。

実施例 1 2 6

- 20 (2S)-6-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-2-メチル[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インドール-3(2H)-オン

- 25 (2S)-2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチル・2塩酸塩 (205 mg, 0.423 mmol) のアセトニトリル (8.7 mL) 溶液に炭酸カリウム (294 mg, 2.13 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応後、室温まで冷却し、反応液をろ過した。ろ液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製することにより、表題化合物 (131 mg, 収率85%) を得た。

1 1 9

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16(3H, d, J=6.3Hz), 1.74(3H, d, J=6.9Hz), 2.74(1H, dd, J=12, 9.3Hz), 2.77(1H, dd, J=14.3, 6.5Hz), 2.88(1H, dd, J=14.3, 6.6Hz), 2.96(1H, dd, J=12, 3.5Hz), 3.10-3.15(1H, m), 4.65(1H, dd, J=9.3, 3.5Hz), 5.10(1H, q, J=6.9Hz), 6.83(1H, dd, J=6.6, 1.7Hz), 7.13-7.18(2H, m), 7.25-7.28(1H, m), 7.41(1H, s), 7.70(1H, d, J=7.9Hz), 8.50(1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.55(1H, d, J=1.7Hz).

実施例 1 2 7

(2S)-2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)プロピル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)-N,N-ジメチルプロパン酸アミド・2トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.32(3H, d, J=6.5Hz), 1.60(3H, d, J=6.6Hz), 2.97(3H, s), 3.02(1H, m), 3.19(3H, s), 3.30(2H, m), 3.39(1H, dd, J=3.2, 12.8Hz), 3.68(1H, m), 5.22(1H, dd, J=3.0, 9.7Hz), 5.36(1H, q, J=6.6Hz), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, t, J=7.9Hz), 7.18(1H, s), 7.22(1H, d, J=7.7Hz), 8.00(1H, dd, J=5.9, 8.0Hz), 8.51, (1H, m), 8.80(2H, m).

15 実施例 1 2 8

(1R)-2-((1R)-1-メチル-2-(7-((1S)-1-メチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)オキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-1-ピリジン-3-イルエタノール・2トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 1 1 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.31(3H, d, J=6.5Hz), 1.5-1.7(6H, m), 1.61(3H, d, J=6.6Hz), 3.00(1H, dd, J=9.1, 14.2Hz), 3.30(2H, m), 3.42(1H, dd, J=3.2, 12.8Hz), 3.56(2H, t, J=5.5Hz), 3.66(3H, m), 5.25(1H, dd, J=3.0, 9.7Hz), 5.34(1H, q, J=6.6Hz), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, t, J=7.9Hz), 7.18(1H, s), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 8.03(1H, dd, J=5.7, 8.1Hz), 8.56(1H, m), 8.81(2H, m).

参考例 6 7

4-(2-プロモブタノイル)モルホリン

2-プロモブタン酸(0.3mL, 2.81mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(14mL)溶液に、モルホリン(0.3mL, 3.44mmol)、1-エチル

1 2 0

— 3 — (3-ジメチルアミノプロピル) — カルボジイミド塩酸塩 (650 mg, 3.39 mmol)、7-ヒドロキシベンゾトリアゾール (456 mg, 3.38 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を1N-塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより、表題化合物 (323 mg, 収率49%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.04(3H, t, *J*=7.3Hz), 1.96-2.16(2H, m), 3.46-3.54(2H, m), 3.62-3.74(5H, m), 3.79-3.84(1H, m), 4.28(1H, dd, *J*=7.8, 6.2Hz).

10 実施例 1 2 9

(1R) — 2 — ((1R) — 1 — メチル — 2 — (7 — (1 — (モルホリン — 4 — イルカルボニル) プロポキシ) — 1H — インドール — 3 — イル) エチル) アミノ) — 1 — ピリジン — 3 — イルエタノール・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.14 and 1.15 (total 3H, *J*, t=7.3Hz), 1.33 and 1.34 (total 3H, d, *J*=6.5Hz), 2.00-2.08(2H, m), 3.02-3.05(1H, m), 3.27-3.42(3H, m), 3.52-3.82(9H, m), 5.10-5.15(1H, m), 5.21-5.25(1H, m), 6.57 and 6.58 (total 1H, d, *J*=7.7Hz), 6.96(1H, t, *J*=7.8Hz), 7.20(s, 1H), 7.24 and 7.25 (total 1H, d, *J*=8.0Hz), 8.00(1H, m), 8.52(1H, d, *J*=8.2Hz), 8.80(1H, d, *J*=4.2Hz), 8.84(s, 1H).

20 実施例 1 3 0

2 — ((3 — ((2R) — 2 — ((2R) — 2 — ヒドロキシ — 2 — ピリジン — 3 — イルエチル) アミノ) プロピル) — 1H — インドール — 7 — イル) オキシ) ブタン酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.14(3H, t, *J*=7.4Hz), 1.35 and 1.34 (total 3H, d, *J*=6.5Hz), 1.99-2.14(2H, m), 3.03-3.06(1H, m), 3.25-3.36(3H, m), 3.66-3.70(1H, m), 4.81-4.88(1H, m), 5.11-5.17(m, 1H), 6.57(1H, d, *J*=7.7Hz), 6.95(1H, t, *J*=7.9Hz), 7.19(1H, s), 7.22(1H, d, *J*=8.1Hz), 7.81(dd, 1H, *J*=7.8, 5.6Hz), 8.26(1H, d, *J*=8.2Hz), 8.69(1H, s), 8.76(1H, brs).

実施例 1 3 1

1 2 1

2-((3-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) プロピル) -1H-インドール-7-イル) オキシ) ペンタン酸・2トリフルオロ酢酸塩

6-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) プロピル) -2-プロピル[1, 4] オキサジノ[2, 3, 4-hi] インドール-3 (2H) -オン・2トリフルオロ酢酸塩

(1R)-2-(7-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチル((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (49.7 mg, 0.0945 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (20.1 mg, 0.176 mmol)、2-プロモ-*n*-吉草酸エチル (0.03 ml, 0.176 mmol) と触媒量のような化カリウムを加え、70℃で2日間攪拌した。反応後、室温まで冷却し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、2-((3-((2R)-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) アミノ) プロピル) -1H-インドール-7-イル) オキシ) ペンタン酸エチル (3.6 mg, 収率5.7%) と (1R)-1-メチル-2-(3-オキソ-2-プロピル-2, 3-ジヒドロ[1, 4] オキサジノ[2, 3, 4-hi] インドール-6-イル) エチル((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (9.5 mg, 収率16%) を得た。

得られた2-((3-((2R)-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)((2R)-2-ピリジン-3-イル-2-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) アミノ) プロピル) -1H-インドール-7-イル) オキシ) ペンタン酸エチルのエタノール (0.2 ml) 溶液に、4N-塩化水素-ジオキサン溶液 (0.2 ml) を加え、室温で19時間攪拌した。反応後、水 (0.2 ml) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のエタノール (0.35 ml) 溶液に、5N-水酸化カリウム水溶液 (0.09 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応後、1N-塩酸で中和し、溶媒を減圧留去した。残渣を高速液体クロマトグラフィー分取 (0.035%トリフ

1 2 2

ルオロ酢酸／アセトニトリル－0.05%トリフルオロ酢酸／水)することにより、
2－((3－((2R)－2－((2R)－2－ヒドロキシ－2－ピリジン－3－
イルエチル)アミノ)プロピル)－1H－インドール－7－イル)オキシ)ペンタン
酸・2トリフルオロ酢酸塩(13.2mg)を得た。

- 5 また、(1R)－1－メチル－2－(3－オキソ－2－プロピル－2,3－ジヒド
ロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール－6－イル)エチル((2
R)－2－ピリジン－3－イル－2－(トリエチルシリル)オキシ)エチル)カルバ
ミン酸 *tert*-ブチル(9.5mg, 0.0156mmol)のエタノール(0.
12ml)溶液に、4N-塩化水素－ジオキサン溶液(0.12ml)を加え、室温
10 で15時間攪拌した。反応後、水(0.12ml)を加え、溶媒を減圧留去し、得ら
れた残渣を高速液体クロマトグラフィー分取(0.035%トリフルオロ酢酸／アセ
トニトリル－0.05%トリフルオロ酢酸／水)することにより、6－((2R)－
2－((2R)－2－ヒドロキシ－2－ピリジン－3－イルエチル)アミノ)プロ
ピル)－2－プロピル[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール－3(2H)
15 －オン・2トリフルオロ酢酸塩(3.7mg)を得た。

2－((3－((2R)－2－((2R)－2－ヒドロキシ－2－ピリジン－3－
イルエチル)アミノ)プロピル)－1H－インドール－7－イル)オキシ)ペンタン
酸・2トリフルオロ酢酸塩

- ¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(3H, t, J=5.5Hz), 1.55-1.68(2H, m), 1.96-
20 2.09(2H, m), 3.01(1H, dt, J=14, 8.3Hz), 3.24-3.41(m, 2H), 3.64-3.67(1H, m), 4.84-4.99
(2H, m), 5.20(1H, t, J=9.4Hz), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, t, J=7.7Hz), 7.18(1H, s),
7.20(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, s), 8.40(1H, s), 8.75(1H, s), 8.82(1H, s).

- 6－((2R)－2－((2R)－2－ヒドロキシ－2－ピリジン－3－イルエチ
25 ル)アミノ)プロピル)－2－プロピル[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]
インドール－3(2H)－オン・2トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.35(3H, d, J=6.5Hz), 1.54-1.64(2H, m), 1.96-
2.04(2H, m), 3.04(1H, dd, J=14, 9.7Hz), 3.30-3.48(3H, m), 3.76-3.81(1H, m), 5.09(1H, d
d, J=6.9, 5.1Hz), 5.20(1H, dd, J=9.7, 3.0Hz), 6.86(1H, d, J=7.7Hz), 7.20(1H, dd, J=7.9,

1 2 3

7.7Hz), 7.26(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.65(1H, s), 7.79(1H, dd, $J=7.4, 5.6$ Hz), 8.31(1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.70(1H, brs), 8.81(1H, brs).

実施例 1 3 2

6-((2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) プロピル)-2-イソプロピル[1, 4] オキサジノ[2, 3, 4-hi] インドール-3(2H)-オン・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 3 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97(3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.17(3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.35, 1.36(total 3H, d, $J=6.5$ Hz), 2.49-2.56(1H, m), 3.04(1H, dd, $J=14, 10$ Hz), 3.30-3.40(2H, m), 3.50(1H, dt, $J=12, 3.1$ Hz), 3.37-3.83(2H, m), 4.94(1H, dd, $J=3.6, 0.9$ Hz), 5.30(1H, dd, $J=9.8, 1.8$ Hz), 6.86(2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.19(1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.25(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.67(1H, s), 8.01(1H, dd, $J=7.8, 5.7$ Hz), 8.58(1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.80(1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.92(1H, s).

参考例 6 8

3-メチル-1-モルホリン-4-イル-1-オキソブタン-2-オール

2-ヒドロキシ-*i*-吉草酸(501mg, 4.24mmol) のテトラヒドロフラン(20mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(976mg, 5.09mmol)、7-ヒドロキシベンゾトリアゾール(691mg, 5.11mmol)、モルホリン(0.44mL, 5.05mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより、表題化合物(448mg, 収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82(3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.08(3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.77-1.88(1H, m), 3.38-3.48(2H, m), 3.59-3.75(6H, m), 4.23(1H, d, $J=2.8$ Hz).

参考例 6 9

2-メチル-1-(モルホリン-4-イルカルボニル)プロピル 4-メチルベンゼンスルホン酸エステル

氷冷下、60%水素化ナトリウム(136mg, 3.41mmol) のテトラヒドロフラン(5mL) 溶液に、3-メチル-1-モルホリン-4-イル-1-オキソブタン-2-オール(426mg, 2.27mmol) のテトラヒドロフラン(15m

1 2 4

L) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に、p-トルエンスルホニルクロリド (651 mg, 3.42 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、表題化合物 (701 mg, 収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.07-2.16 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.41-3.65 (8H, m), 4.74 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

10 実施例 1 3 3

(1R) - 2 - ((1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロポキシ) - 1H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.13 and 1.10 (total 3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.24 and 1.22 (total 3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.30-2.35 (1H, m), 2.73-2.92 (4H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.24-3.63 (8H, m), 3.76-3.77 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 4.69-4.74 (1H, m), 4.77-4.80 (1H, m), 6.55 and 6.54 (total 1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25-7.31 (1H, m), 7.67 and 7.65 (total 1H, $J_d=8.4\text{Hz}$), 8.37 and 8.36 (total 1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.45 (1H, brs).

20

実施例 1 3 4

2 - ((3 - ((2R) - 2 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1H - インドール - 7 - イル) オキシ) - 3 - メチルブタン酸・2トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.19, 1.15 (total 3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.33 and 1.34 (total 3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.33-2.41 (1H, m), 2.98-3.06 (1H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 4.61-4.62 (1H, m), 5.20-5.26 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.97-8.00 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.78 (1H

1 2 5

, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.86 (1H, brs).

参考例 7 0

(2 S) - 3 - メチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキソブタン - 2 - オール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.82 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.78-1.86 (1H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 3.61-3.75 (6H, m), 4.23 (1H, dd, $J=7.4, 2.8\text{Hz}$).

参考例 7 1

(1 S) - 2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル

- 10 参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.04-2.15 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.43-3.65 (8H, m), 4.74 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例 1 3 5

- 15 (1 R) - 2 - (((1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (((1 R) - 2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.24-2.32 (1H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 2.89-2.97 (4H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.48-3.67 (m, 6H), 4.65 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.70 (1H, dd, $J=9.3, 3.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.22-7.25 (1H, m), 7.67 (dt, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.81 (1H, brs).

実施例 1 3 6

- 25 (2 R) - 2 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) - 3 - メチルブタン酸・2.トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.15 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.

1 2 6

33-2. 41 (1H, m), 3. 03 (1H, dd, $J=14, 8.8\text{Hz}$), 3. 27-3. 37 (3H, m), 3. 66-3. 74 (1H, m), 4. 62 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5. 15 (1H, dd, $J=9.7, 2.9\text{Hz}$), 6. 54 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6. 94 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7. 19 (1H, s), 7. 21 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 85 (1H, dd, $J=7.4, 5.8\text{Hz}$), 8. 30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8. 72 (1H, m), 8. 78 (1H, brs).

5 参考例 7 2

(2 R) - 3 - メチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキシプロタン - 2 - オール
参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0. 82 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1. 08 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1. 78-1. 86 (1H, m), 3. 42-3. 44 (2H, m), 3. 55 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 3. 62-3. 75 (m, 6H), 4. 23 (1H, dd, $J=7.4, 2.8\text{Hz}$).

10 参考例 7 3

(1 R) - 2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル 4 - メチル
ベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0. 92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0. 97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2. 06-2. 18 (1H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 43-3. 69 (8H, m), 4. 74 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 81 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例 1 3 7

(1 R) - 2 - (((1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (((1 S) - 2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1. 11 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1. 16 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1. 20 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2. 25-2. 31 (1H, m), 2. 70 (1H, dd, $J=12, 9.5\text{Hz}$), 2. 85 (2H, m), 2. 91 (1H, dd, $J=12, 3.4\text{Hz}$), 3. 08-3. 13 (1H, m), 3. 34 (2H, m), 3. 49-3. 62 (6H, m), 4. 61-4. 64 (2H, m), 6. 67 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6. 99 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7. 03 (1H, s), 7. 22-7. 26 (1H, m), 8. 49 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 8. 53 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8. 74 (1H, brs).

実施例 1 3 8

(2 S) - 2 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ

1 2 7

) - 3 - メチルブタン酸・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.15 (3H, d, J=6.9Hz), 1.19 (3H, d, J=6.8Hz), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=14, 9.0Hz), 3.26-3.35 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=14, 3.2Hz), 3.65-3.70 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=5.1Hz), 5.24 (1H, dd, J=9.0, 3.2Hz), 6.54 (1H, d, J=7.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.8, 7.7Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=7.8Hz), 7.99 (1H, dd, J=7.9, 5.7Hz), 8.48 (1H, d, J=7.9Hz), 8.79 (1H, d, J=5.7Hz), 8.87 (1H, brs).

実施例 1 3 9

(2 S) - 2 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) - 3 - メチルブタン酸エチル・2 塩酸塩

実施例 1 2 5 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13 (3H, d, J=6.9Hz), 1.18 (3H, d, J=6.8Hz), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.34 (3H, d, J=6.1Hz), 2.31-2.40 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=13.8, 9.2Hz), 3.31-3.37 (2H, m), 3.47-3.50 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 4.63 (1H, d, J=5.4Hz), 5.38 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=7.7Hz), 6.93 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.22 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, dd, J=7.7, 5.0Hz), 8.68 (1H, d, J=7.7Hz), 8.84 (1H, d, J=5.0Hz), 8.99 (1H, brs).

実施例 1 4 0

1 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 0 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 1.97-2.14 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J=14, 8.9Hz), 3.24-3.35 (3H, m), 3.38 (1H, dd, J=13, 2.9Hz), 3.63-3.71 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J=9.6, 2.4Hz), 6.21 (1H, d, J=7.7Hz), 6.86 (1H, t, J=7.8Hz), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=7.4Hz), 7.93 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=7.2Hz), 8.75 (1H, brs), 8.82 (1H, brs).

参考例 7 4

(2 R) - 1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - オ

ール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (3H, dd, $J=14, 6.2\text{Hz}$), 2.96 (3H, dd, $J=14, 6.8\text{Hz}$), 3.26-3.32 (2H, m), 3.51-3.74 (6H, m), 4.59 (1H, dt, $J=8.4, 6.4\text{Hz}$), 7.21-7.33 (5H, m).

5 参考例 7 5

(1 R) - 1 - ベンジル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 3.00-3.56 (10H, m), 5.26 (1H, dd, $J=8.1, 6.8\text{Hz}$), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.29 (5H, m), 7.68 (2H, dt, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$).

実施例 1 4 1

(1 R) - 2 - (((1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - (((1 S) - 1 - ベンジル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

15 実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=12, 9.5\text{Hz}$), 2.84 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=12, 3.5\text{Hz}$), 3.06-3.11 (2H, m), 3.27-3.62 (9H, m), 4.63 (1H, dd, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 5.16 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.21-7.26 (2H, m), 7.28-7.37 (5H, m), 7.66 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=4.7, 1.2\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.63 (1H, brs).

実施例 1 4 2

(2 S) - 2 - ((3 - ((2 R) - 2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシー - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) - 3 - フェニルプロパン酸・2トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.33 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J=14, 8.9\text{Hz}$), 3.20-3.42 (5H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 5.06 (1H, dd, $J=7.5, 4.6\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=9.8, 2.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.12-7.28 (4H, m), 7.35 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=7.9, 5.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.86 (1H, brs).

参考例 7 6

(1 R) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - 1 - フェニルエタノール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.05-3.10 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.28-3.32 (1H, m), 3.45-3.50 (1
5 H, m), 3.55-3.82 (4H, m), 4.71 (1H, brs), 5.19 (1H, s), 7.29-7.41 (5H, m).

参考例 7 7

(1 R) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル 4 - メチ
ルベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 3.35-3.61 (8H, m), 6.11 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.
34 (5H, s), 7.81 (2H, d, J=8.1Hz).

実施例 1 4 3

(1 R) - 2 - ((1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - ((1 S) - 2 - モルホリ
ン - 4 - イル - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) オキシ) - 1 H - インドール - 3
15 - イル) エチル) アミノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16 (3H, d, J=6.2Hz), 2.71 (1H, dd, J=12.2, 9.4Hz), 2.86 (2H, m), 2.91
(1H, dd, J=12.2, 3.4Hz), 3.07-3.15 (1H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.34-3.36 (1H, m), 3.50-3
20 .63 (6H, m), 4.64 (1H, dd, J=9.4, 3.4Hz), 6.03 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=7.8Hz), 6.98 (1H, t, J
=7.8Hz), 7.03 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.66 (1H,
dt, J=6.2, 1.7Hz), 8.48 (1H, dd, J=4.7, 1.3Hz), 8.53 (1H, d, J=1.7Hz), 8.90 (1H, brs).

実施例 1 4 4

(2 S) - ((3 - ((2 R) - 2 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン
- 3 - イルエチル) アミノ) プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) (
25 フェニル) 酢酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 3.02 (1H, dd, J=14.3, 8.8Hz), 3.23-3.37 (3H, m)
, 3.62-3.69 (1H, m), 5.13 (1H, dd, J=9.9, 3.1Hz), 5.93 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=7.7Hz), 6.89
(1H, dd, J=8.0, 7.7Hz), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.21 (1H, s), 7.33-7.43 (3H, m), 7.64-7.6

130

6(2H, m), 7.78(1H, dd, $J=8.0, 4.3\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 8.75(1H, s).

参考例 78

3-(2-アジドエチル)-7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール

- 5 窒素気流下、2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)エタノール(1.65g, 6.17mmol)の塩化メチレン(20mL)溶液に、トリエチルアミン(1.72mL, 12.3mmol)と塩化メタンスルホン(0.6mL, 7.78mmol)を加えて、室温で16時間攪拌した。反応液を水にあけてクロロホルムで分配抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.00g, 15.4mmol)を加えて60℃で3時間反応した。反応液を水にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=10:1→3:1→1:1)で分離精製して表題化合物(1.52g, 収率84%)を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.05(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.20(2H, s), 6.74(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.02-7.06(2H, m), 7.21(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34-7.43(3H, m), 7.47-7.49(2H, m), 8.42(1H, brs).

20 参考例 79

2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)エチルアミン

- 窒素気流下、3-(2-アジドエチル)-7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール(5.10g, 17.4mmol)のピリジン(100mL)-水(100mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(5.02g, 19.1mmol)を加えて、室温で18時間攪拌した。反応液を水にあけてクロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(飽和アンモニアクロロホルム溶液→飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール=50:1→10:1)で分離精製して表題化合物(4.38g, 収率95%)を得た。
- 25

1 3 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.0, 7.7\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34-7.43 (3H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 8.29 (1H, brs).

参考例 8 0

- 5 (2R) - *N* - (2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H-インドール-3-イル) エチル) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルアセトアミド

参考例 6 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-2.97 (2H, m), 3.54-3.65 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.20 (2H, s), 6.37 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$),
10 , 7.16 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$), 7.33-7.42 (3H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 7.65 (1H, dt, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, brs), 8.47 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

参考例 8 1

- 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H-インドール-3-イル) エチル ((2R) -
15 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

参考例 6 2、参考例 6 3 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

IR(ATR(全反射吸収法)/FT-IR, cm^{-1}): 3320, 1670, 1577, 1411, 1365, 1257, 1226, 1161, 1045, 1026.

参考例 8 2

- 20 2 - (7 - (ベンジルオキシ) - 1H-インドール-3-イル) エチル ((2R) - 2-ピリジン-3-イル-2 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

参考例 6 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

IR(ATR(全反射吸収法)/FT-IR, cm^{-1}): 1685, 1577, 1454, 1408, 1365, 1230, 1164, 1087.

25 参考例 8 3

- 2 - (7-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル) エチル ((2R) - 2-ピリジン-3-イル-2 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

参考例 6 5 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

1 3 2

IR(ATR(全反射吸収法)/FT-IR, cm^{-1}): 3340, 1670, 1577, 1473, 1457, 1411, 1365, 1238, 1161, 1088.

実施例 1 4 5

(1 R) - 2 - ((2 - (7 - (((1 S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イ
5 ル - 2 - オキシエチル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ
- 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.65 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=12.2, 9.3\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=12.2, 3.4\text{Hz}$), 2.94-3.08 (4H, m), 3.41-3.61 (8H, m), 4.70 (1H, dd, $J=9.3, 3.4\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.0, 7.7\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.2
10 3-7.26 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=4.8, 1.3\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$),
8.83 (1H, brs).

実施例 1 4 6

(2 S) - 2 - ((3 - (2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 -
15 イルエチル) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) プロパン酸

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.55 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.60-2.90 (5H, m), 3.02 (1H, dd, $J=12.3, 3.3\text{Hz}$), 4.60 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.93 (1H, dd, $J=9.9, 3.3\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=7.7, 4.7\text{Hz}$)
20 , 7.79 (1H, ddd, $J=7.7, 1.8, 1.5\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=4.7, 1.5\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10
.87 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

実施例 1 4 7

(1 R) - 2 - ((2 - (7 - (((1 S) - 2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 -
25 イルカルボニル) プロピル) オキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミ
ノ) - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.23-2.32 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J=12.3, 9.5\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=12.3, 3.5\text{Hz}$), 2.96-3.07 (3H, m), 3.36-3.37 (2H, m), 3.48-3.67 (6H, m), 3.76-3.79 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.73 (1H, dd, $J=9.5, 3.5\text{Hz}$)

1 3 3

), 6.67 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=8.0, 7.7$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=7.9, 4.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.68 (1H, ddd, $J=7.9, 2.0, 1.6$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.69 (1H, brs).

実施例 1 4 8

- 5 (2 S) - 2 - ((3 - (2 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 7 - イル) オキシ) - 3 - メチルブタン酸・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.24 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.35-2.45 (1H, m), 3.23-3.31 (3H, m), 3.41-3.47 (3H, m), 4.66 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J=9.9, 3.0$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=7.9, 7.7$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.04 (1H, brt, $J=6$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.84-8.90 (2H, m).

参考例 8 4

- 15 2 - (7 - { [(1 S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノール

- 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 7 - オール (1.05 g, 5.93 mmol) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、(1 R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル (2.79 g, 8.90 mmol) と炭酸カリウム (1.3 g, 9.41 mmol) を加えて 60°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水にあげて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール=50:1→30:1) で分離精製して表題化合物 (1.29 g, 収率 68%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.63 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 1.66 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 3.02 (2H, td, $J=6.3, 0.4$ Hz), 3.43-3.74 (8H, m), 3.90 (1H, td, $J=6.3, 6.1$ Hz), 5.15 (1H, q, $J=6.7$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=7.9, 7.7$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.73 (1H, brs).

参考例 8 5

1 3 4

(7- { [(1 S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアルデヒド

参考例 2 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65 (3H, d, J=6.7Hz), 3.42-3.62 (8H, m), 3.78 (2H, dd, J=2.5, 0.7Hz),
5 5.15 (1H, q, J=6.7Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.0, 7.7Hz), 7.12 (1H, d, J=2.4Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0Hz), 9.00 (1H, brs), 9.74 (1H, t, J=2.5Hz).

実施例 1 4 9

4 - ((1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { [2 - (7 - { [(1 S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1 H - インドール
10 - 3 - イル) エチル] アミノ} プロピル) フェノール

実施例 3 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, d, J=6.3Hz), 1.68 (3H, d, J=6.7Hz), 2.59-2.65 (2H, m), 2.74-2.81 (1H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.61-3.83 (8H, m), 4.19 (1H, d, J=7.8Hz),
15 5.19 (1H, q, J=6.7Hz), 6.30 (2H, d, J=8.5Hz), 6.32 (1H, d, J=7.5Hz), 6.64 (1H, d, J=2.2Hz), 6.75 (2H, d, J=8.5Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0Hz), 8.59 (1H, brs).

実施例 1 5 0

(2 S) - 2 - { [3 - (2 - { [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ} エチル) - 1 H - インドール - 7
20 - イル] オキシ} プロパン酸

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, d, J=6.6Hz), 1.54 (3H, d, J=6.8Hz), 2.49-2.53 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.16 (1H, brs), 4.58 (1H, q, J=6.8Hz), 4.99 (1H, brs), 6.51 (1H, d, J=7.6Hz), 6.67 (2H, d, J=8.3Hz), 6.73 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 6.9
25 0 (1H, d, J=7.9Hz), 7.08 (2H, d, J=8.3Hz), 9.49 (1H, brs), 10.82 (1H, s).

参考例 8 6

2 - (7 - { [(1 R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1 H - インドール - 3 - イル) エタノール

参考例 8 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

1 3 5

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.63 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 1.65 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.43-3.63 (m, 8H), 3.90 (2H, td, $J=6.2, 6.1\text{Hz}$), 5.14 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.70 (brs, 1H).

参考例 8 7

- 5 (7- { [(1 R) - 1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル] オキシ} - 1 H-インドール-3-イル) アセトアルデヒド

参考例 2 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.66 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.43-3.63 (8H, m), 3.79 (2H, dd, $J=2.4, 0.65\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.76 (t, 1H, $J=2.5\text{Hz}$).

実施例 1 5 1

4- ((1 R, 2 S) - 1-ヒドロキシ-2- { [2- (7- { [(1 R) - 1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル] オキシ} - 1 H-インドール-3-イル) エチル] アミノ} プロピル) フェノール

- 15 実施例 3 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.69 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.47-2.54 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 3.65-3.91 (8H, m), 4.12 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.22 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.27-6.31 (2H, m), 6.60 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.66-6.70 (2H, m), 6.91 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.26 (brs, 1H).

20 実施例 1 5 2

(2 R) - 2- { [3- (2- { [(1 S, 2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル] アミノ} エチル) - 1 H-インドール-7-イル] オキシ} プロパン酸

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.07 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.68 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.17-3.20 (2H, m), 3.35-3.42 (3H, m), 4.91-5.00 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

参考例 8 8

1 3 6

(1R)-2-[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-1-メチルエチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

- 窒素気流下、(1R)-2-[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-1-メチルエチルアミン (3.09 g, 11.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、ジ炭酸ジ-*tert*-ブチル (3.80 mL, 16.5 mmol) を加えて、室温で60時間攪拌した。反応液を飽和食塩水と水との1:1混合液にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で分離精製して表題化合物 (3.70 g, 収率88%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.11(3H, d, *J*=6.4Hz), 1.43(9H, s), 2.84(1H, dd, *J*=14.8, 7.2Hz), 2.95(1H, dd, *J*=14.8, 5.2Hz), 4.01(1H, brs), 4.45(1H, brs), 5.20(2H, s), 6.72(1H, d, *J*=7.2Hz), 6.99(1H, d, *J*=2.4Hz), 7.02(1H, dd, *J*=7.6, 7.2Hz), 7.34-7.43(3H, m), 7.46-7.49(2H, m), 8.28(1H, brs).

15 参考例 8 9

(1R)-1-メチル-2-(7-{[(1S)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル]オキシ}-1H-インドール-3-イル)エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

- (1R)-2-[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-1-メチルエチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (1.0 g, 2.63 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50% w/w, 1.0 g) を加えて水素気流下、1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣に *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) を加えて溶解し、炭酸カリウム (581 mg, 4.21 mmol) と (1R)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル 4-メチルベンゼンスルホン酸エステル (1.24 g, 3.95 mmol) を加えて55℃で攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水と水との1:1混合液にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール=100:1)

1 3 7

で分離精製して表題化合物 (1. 03 g, 収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.66 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=14, 6.8\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$), 3.39-3.51 (2H, m), 3.55-3.65 (6H, m), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, brs), 5.13 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.55 (1H, brs).

参考例 90

(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1H - インドール - 3 - イル) エチルアミン

(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1H - インドール - 3 - イル) エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (1. 03 g, 2. 39 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、シュウ酸 (860 mg, 9. 55 mmol) を加えて、5時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、残渣に10%炭酸カリウム水溶液とクロロホルム-メタノール (10:1) 混合液を加えて分配した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去することにより表題化合物 (626 mg, 収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.66 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 2.86 (1H, ddd, $J=0.8, 4.8, 14.4\text{Hz}$), 3.25-3.30 (1H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.58-3.62 (6H, m), 5.13 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.55 (1H, brs).

実施例 153

(1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 2 - { [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ} エタノール・塩酸塩

実施例 108 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.31 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.63 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00 (1H, dd, $J=9.0, 14.3\text{Hz}$), 3.16-3.27 (3H, m), 3.40-3.43 (1H, m), 3.57-3.72 (8H, m), 4.93 (1H, dd, $J=3.3, 9.9\text{Hz}$), 5.35 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29-7.40 (3H, m), 7.45 (1H, s).

実施例 1 5 4

(2 S) - 2 - { [3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル] オキシ } プロパン酸

5 実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 16 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1. 60 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2. 78-2. 98 (4H, m), 3. 21-3. 26 (1H, m), 4. 70-4. 76 (2H, m), 6. 57 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6. 86 (1H, dd, $J=7.8, 7.9\text{Hz}$), 7. 00 (1H, s), 7. 07 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7. 14-7. 16 (1H, m), 7. 22-7. 25 (2H, m), 7. 34 (1H, s).

参考例 9 1

10 (1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1 R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

参考例 8 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 11 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1. 44 (9H, s), 1. 66 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2. 83 (1H, dd, $J=14, 6.9\text{Hz}$), 2. 94 (1H, dd, $J=14, 5.2\text{Hz}$), 3. 48-3. 57 (8H, m), 4. 40 (1H, m), 4. 38-4. 48 (1H, m), 5. 14 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6. 63 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6. 99 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7. 01 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7. 29 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8. 57 (1H, brs).

参考例 9 2

20 (1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1 R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミン

参考例 9 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 16 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1. 66 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2. 64 (1H, dd, $J=14, 8.2\text{Hz}$), 2. 85 (1H, dd, $J=14, 5.0\text{Hz}$), 3. 23-3. 31 (1H, m), 3. 41-3. 62 (8H, m), 5. 14 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6. 64 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6. 99 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7. 04 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7. 27 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8. 55 (1H, s).

実施例 1 5 5

(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - { [(1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1 R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } エタノール

実施例 1 0 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.63 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=12, 9.1\text{Hz}$), 2.75-2.84 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J=12, 3.6\text{Hz}$), 3.00-3.05 (1H, m), 3.39-3.59 (8H, m), 4.51 (1H, dd, $J=9.0, 3.4\text{Hz}$), 5.14 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.97 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.14-7.24 (4H, m), 7.32 (1H, s), 8.92 (brs, 1H).

実施例 1 5 6

(2R) - 2 - { [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - (3-クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } プロピル) - 1H-インドール-7-イル] オキシ } プロパン酸

10 実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.50-2.55 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.94-2.97 (1H, m), 3.04 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 6.76 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.38 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 10.9 (s, 1H).

15 参考例 9 3

(1S) - 2 - モルホリン-4-イル-2-オキソ-1-フェニルエタノール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05-3.10 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.54-3.83 (4H, m), 4.70 (1H, brs), 5.19 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m).

20 参考例 9 4

(1S) - 2 - モルホリン-4-イル-2-オキソ-1-フェニルエチル 4-メチルベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 3.35-3.61 (8H, m), 6.12 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34 (5H, s), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

実施例 1 5 7

(2R) - { [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル] アミノ } プロピル) - 1H-インドール-7-イル] オキシ } (フェニル) 酢酸・2トリフルオロ酢酸塩

1 4 0

実施例 1 1 9、実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.33 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.20 (1H, dd, $J=14, 9.0\text{Hz}$), 3.25-3.31 (2H, m), 3.39 (1H, ddd, $J=13, 4.1, 3.4\text{Hz}$), 3.62-3.70 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J=9.8, 2.9\text{Hz}$), 5.93 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.19-7.21 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.33-7.45 (3H, m), 7.64-7.66 (2H, m), 7.93 (1H, dd, $J=7.4, 6.0\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.76 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.84 (1H, s).

参考例 9 5

(2 S) - 1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - オール

10 参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (1H, dd, $J=14, 6.7\text{Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J=14, 6.7\text{Hz}$), 3.27-3.30 (2H, m), 3.51-3.68 (6H, m), 4.59 (1H, dd, $J=14, 6.7\text{Hz}$), 7.21-7.33 (5H, m).

参考例 9 6

15 (1 S) - 1 - ベンジル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 2.97-3.02 (1H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.30-3.43 (3H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 5.26 (1H, dd, $J=8.1, 6.9\text{Hz}$), 7.12-7.14 (2H, m), 7.24-7.29 (5H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

20 実施例 1 5 8

(1 R) - 2 - { [(1 R) - 2 - (7 - { [(1 R) - 1 - ベンジル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルエチル] アミノ } - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.75-2.92 (5H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.24-3.56 (9H, m), 4.71 (1H, dd, $J=8.1, 4.7\text{Hz}$), 5.43 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=8.0, 7.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23-7.27 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

1 4 1

参考例 9 7

(1 R) - 1 - シクロヘキシル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエタノール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14-1.22 (5H, m), 1.41-1.44 (3H, m), 1.64-1.67 (1H, m), 1.78-1.81 (2
5 H, m), 3.43-3.44 (2H, m), 3.63-3.74 (6H, m), 4.19 (1H, brs).

参考例 9 8

(1 R) - 1 - シクロヘキシル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル 4
- メチルベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90-1.27 (5H, m), 1.49-1.91 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.43-3.70 (8H, m),
4.79 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

実施例 1 5 9

(1 R) - 2 - { [(1 R) - 2 - (7 - { [(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 -
モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル
15) - 1 - メチルエチル] アミノ } - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.10-1.31 (6H, m), 1.71-1.74 (2H, m), 1.81-1.8
4 (2H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 2.87 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$),
2.93 (1H, dd, $J=12, 2.9\text{Hz}$), 3.11-3.14 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.51-3.70 (6H, m), 4.63 (1H, d
20 , $J=6.9\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.03 (1H,
s), 7.22 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=3.9$
Hz), 8.52 (1H, s), 8.63 (1H, brs).

実施例 1 6 0

(2 S) - シクロヘキシル { [3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシ
25 - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イ
ル] オキシ } 酢酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.33 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.29-1.49 (6H, m), 1.71-1.74 (1H, m), 1.83 (3H,
m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.01 (1H, dd, $J=14, 9.0\text{Hz}$), 3.25-3.32 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J=13, 3$

1 4 2

. 3Hz), 3.66-3.68 (1H, m), 4.60 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J=9.9, 3.1$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.94 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.18 (1H, s); 7.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=7.9, 5.5$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.78 (1H, brs).

参考例 9 9

- 5 (2 R) - 1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキソブタン - 2 - オール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.46-1.56 (1H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.63-3.74 (6H, m), 4.28-4.32 (1H, m).

参考例 1 0 0

- 10 (1 R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル 4 - メチルベンゼン
スルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.43-3.64 (8H, m), 5.00 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

15 実施例 1 6 1

(1 R) - 2 - { [(1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1 S) - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル] オキシ} - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ} - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14-1.18 (6H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.65 (1H, dd, $J=9.4, 12.2$ Hz), 2.81-2.92 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.39-3.49 (2H, m), 3.57-3.63 (6H, m), 4.55 (1H, dd, $J=3.5, 9.3$ Hz), 4.88 (1H, dd, $J=5.8, 7.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=7.8, 7.9$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.50 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.58 (1H, brs).

25 実施例 1 6 2

(2 S) - 2 - { [3 - ((2 R) - 2 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ} プロピル) - 1 H - インドール - 7 - イル] オキシ } ブタン酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

1 4 3

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.13 (3H, t, J=7.5Hz), 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 2.01-2.13 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J=9.1, 14.3Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J=5.2, 6.7Hz), 5.26 (1H, dd, J=3.0, 9.7Hz), 6.55 (1H, d, J=7.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=7.8Hz), 8.00 (1H, dd, J=5.7, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=8.2Hz), 8.78 (1H, d, J=4.9Hz), 8.88 (1H, brs).

参考例 1 0 1

(2R) - 1 - モルホリン - 4 - イル - 1 - オキソペンタン - 2 - オール

参考例 6 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J=7.2Hz), 1.47-1.58 (4H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.61-3.74 (6H, m), 4.31-4.36 (1H, m).

参考例 1 0 2

(1R) - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ブチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル

参考例 6 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.24-1.33 (1H, m), 1.39-1.48 (1H, m), 1.69-1.87 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.41-3.64 (8H, m), 5.06 (1H, dd, J=5.3, 8.7Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (2H, d, J=8.3Hz).

実施例 1 6 3

(1R) - 2 - { [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - { [(1S) - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ブチル] オキシ} - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ} - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.14 (3H, d, J=6.2Hz), 1.58-1.72 (2H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J=9.3, 12.2Hz), 2.79-2.92 (3H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.58-3.62 (6H, m), 4.55 (1H, dd, J=3.5, 9.2Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.8, 8.6Hz), 6.64 (1H, d, J=7.6Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.8, 7.9Hz), 7.02 (1H, d, J=1.9Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.54 (2H, m).

実施例 1 6 4

(2S) - 2 - { [3 - ((2R) - 2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリ

1 4 4

ジーン-3-イルエチル] アミノ} プロピル) -1H-インドール-7-イル] オキシ
} ペンタン酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.57-1.67 (2H, m), 1.98-
5 2.05 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J=9.0, 14.3Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=3.2, 12.7Hz),
, 3.63-3.69 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J=5.3, 7.0Hz), 5.25 (1H, dd, J=3.0, 9.7Hz), 6.54 (1H, d,
, J=7.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.17 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=7.9Hz), 7.99 (1H, dd,
J=5.7, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=8.2Hz), 8.78 (1H, d, J=5.2Hz), 8.87 (1H, brs).

実施例 1 6 5

10 (1R) - 2 - { [2 - (7 - { [(1R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イ
ル - 2 - オキシエチル] オキシ} - 1H-インドール - 3 - イル) エチル] アミノ}
- 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.64 (3H, d, J=6.7Hz), 2.67-2.72 (1H, m), 2.89-3.04 (5H, m), 3.42-3.6
15 6 (8H, m), 4.70 (1H, m), 5.13 (1H, q, J=6.7Hz), 6.62 (1H, d, J=7.6Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.
23-7.26 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.8Hz), 8.48 (1H, d, J=4.6Hz), 8.55 (1H, s), 8.91 (1H, brs)

実施例 1 6 6

20 (2R) - 2 - { [3 - (2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 -
イルエチル] アミノ} エチル) - 1H-インドール - 7 - イル] オキシ} プロパン酸
・ 2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.67 (3H, d, J=6.8Hz), 3.18-3.28 (3H, m), 3.35-3.41 (3H, m), 4.93-5.0
0 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J=9.7, 2.7Hz), 6.58 (1H, d, J=7.7Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz),
25 7.17 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.9Hz), 7.96 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J=8.1Hz), 8.77 (1H, brs),
8.85 (1H, brs).

実施例 1 6 7

(1R) - 2 - { [2 - (7 - { [(1R) - 2 - メチル - 1 - (モルホリン - 4 -
イルカルボニル) プロピル] オキシ} - 1H-インドール - 3 - イル) エチル] アミ

1 4 5

ノ} - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (3H, d, J=6.8Hz), 1.19 (3H, d, J=6.8Hz), 2.23-2.32 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J=12.3, 9.3Hz), 2.88-3.06 (5H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.47-3.68 (6H, m), 4.62 (1H, d, J=7.8Hz), 4.69 (1H, dd, J=9.3, 3.5Hz), 6.66 (1H, d, J=7.7Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.68 (1H, ddd, J=7.9, 2.0, 1.6Hz), 8.48 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.78 (1H, brs).

実施例 1 6 8

(2R) - 2 - { [3 - (2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 H - インドール - 7 - イル] オキシ } - 3 - メチルブタン酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.14 (3H, d, J=6.8Hz), 1.18 (3H, d, J=6.8Hz), 2.32-2.40 (1H, m), 3.18-3.27 (3H, m), 3.32-3.40 (3H, m), 4.60 (1H, d, J=5.1Hz), 5.21-5.23 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=7.7Hz), 6.93 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.18 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.96 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 8.85 (1H, brs).

実施例 1 6 9

(1R) - 2 - { [2 - (7 - { [(1S) - 1 - ベンジル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.68 (1H, dd, J=12.2, 9.3Hz), 2.89-3.09 (6H, m), 3.28-3.36 (5H, m), 3.51-3.60 (4H, m), 4.70 (1H, dd, J=9.3, 3.4Hz), 5.15 (1H, t, J=6.9Hz), 6.56 (1H, d, J=7.6Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.22-7.36 (6H, m), 7.68 (1H, ddd, J=7.9, 2.1, 1.6Hz), 8.49 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.55 (1H, d, J=2.1Hz), 8.60 (1H, brs).

実施例 1 7 0

(2S) - 2 - { [3 - (2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 H - インドール - 7 - イル] オキシ } - 3 - フェニルプロパン酸・2トリフルオロ酢酸塩

1 4 6

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 3.17-3.48 (8H, m), 5.06 (1H, dd, $J=7.5, 4.6\text{Hz}$), 5.24 (1H, dd, $J=9.8, 2.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17-7.27 (5H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.79 (1H, brs), 8.87 (1H, brs).

5 実施例 1 7 1

(1 R) - 2 - { [2 - (7 - { [(1 S) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.68 (1H, dd, $J=12.3, 9.3\text{Hz}$), 2.88-3.05 (5H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.33-3.36 (1H, m), 3.49-3.63 (6H, m), 4.70 (1H, dd, $J=9.3, 3.5\text{Hz}$), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=7.8, 7.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36-7.45 (3H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, ddd, $J=7.9, 1.9, 1.6\text{Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.94 (1H, brs).

15 実施例 1 7 2

(2 S) - { [3 - (2 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 H - インドール - 7 - イル] オキシ } (フェニル) 酢酸・2トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 3.17-3.27 (3H, m), 3.37-3.40 (3H, m), 5.23 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 5.92 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.18-7.20 (2H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 7.63-7.64 (2H, m), 7.98 (1H, brs), 8.47-8.50 (1H, m), 8.78 (1H, brs), 8.86 (1H, brs).

実施例 1 7 3

25 (1 R) - 2 - { [2 - (7 - { [(1 S) - 1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) プロピル] オキシ } - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.14 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.00-2.08 (2H, m), 2.83 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.94-3.03 (4H, m), 3.31-3.35 (1H, m), 3.47-3.61 (5H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m),

1 4 7

4. 81 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 5. 07 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6. 55 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6. 90 (1H, dd, $J=8.0, 7.7$ Hz), 7. 06 (1H, s), 7. 19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7. 36 (1H, dd, $J=7.8, 4.9$ Hz), 7. 76 (1H, ddd, $J=7.8, 2.1, 1.6$ Hz), 8. 41 (1H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz), 8. 51 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

実施例 1 7 4

- 5 (1 R) - 2 - { [2 - (7 - { [(1 S) - 1 - (モルホリン-4-イルカルボニル) プチル] オキシ} - 1 H-インドール-3-イル) エチル] アミノ} - 1 - ピリジン-3-イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1. 02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1. 52-1. 58 (1H, m), 1. 65-1. 70 (1H, m), 1. 87-1. 94 (1H, m), 1. 98-2. 08 (1H, m), 2. 68 (1H, dd, $J=12.3, 9.4$ Hz), 2. 92-3. 06 (5H, m), 3. 37-3. 49 (2H, m), 3. 58-3. 62 (6H, m), 4. 70 (1H, dd, $J=9.4, 3.5$ Hz), 4. 94 (1H, dd, $J=8.6, 4.8$ Hz), 6. 64 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6. 97-7. 02 (2H, m), 7. 23-7. 27 (2H, m), 7. 69 (1H, ddd, $J=7.9, 2.1, 1.6$ Hz), 8. 51 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8. 56 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8. 56 (1H, brs).

実施例 1 7 5

- 15 6 - (2 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル] アミノ } エチル) - 2, 2-ジメチル [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インドール-3 (2 H) - オン・2 塩酸塩

実施例 1 3 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1. 65 (6H, s), 3. 23-3. 36 (3H, m), 3. 47-3. 53 (3H, m), 6. 38 (1H, dd, $J=9.9, 2.8$ Hz), 6. 84 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 20 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7. 30 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 63 (1H, s), 8. 14 (1H, dd, $J=8.1, 5.8$ Hz), 8. 75 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8. 86 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 9. 01 (1H, s).

実施例 1 7 6

- 25 (2 S) - 2 - { [3 - (2 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル] アミノ } エチル) - 1 H-インドール-7-イル] オキシ } プタン酸・2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1. 13 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2. 02-2. 11 (2H, m), 3. 18-3. 24 (3H, m), 3. 30-3. 35 (1H, m), 3. 38-3. 42 (2H, m), 4. 81 (1H, dd, $J=6.7, 5.2$ Hz), 5. 11 (1H, dd, $J=10.3, 1.1$ Hz), 6. 56 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 23-7. 27 (2H, m), 7. 69 (1H, ddd, $J=7.9, 2.1, 1.6$ Hz), 8. 51 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8. 56 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8. 56 (1H, brs).

1 4 8

=7.7Hz), 6.95(1H,t, J =7.9Hz), 7.17(1H, s), 7.21(1H,d, J =7.9Hz), 7.72(1H,dd, J =7.7,5.3Hz),
8.15(1H,d, J =8.0Hz), 8.64(1H,d, J =4.7Hz), 8.70(1H, brs).

実施例 1 7 7

(2*S*) - 2 - { [3 - (2 - { [(2*R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 -
5 イルエチル] アミノ } エチル) - 1 *H* - インドール - 7 - イル] オキシ } ペンタン酸
・ 2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.00(3H,t, J =7.4Hz), 1.59-1.65(2H, m), 1.99 - 2.05(2H, m), 3.18-3.25
(3H, m), 3.32-3.42(3H, m), 4.83-4.89(1H, m), 5.14(1H,dd, J =10,3.1Hz), 6.55(1H,d, J =7.9
10 Hz), 6.95(1H,t, J =7.9Hz), 7.17(1H, s), 7.21(1H,d, J =8.0Hz), 7.78(1H,dd, J =7.7,5.5Hz), 8.2
1(1H,d, J =8.1Hz), 8.67(1H,d, J =5.1Hz), 8.73(1H, brs).

実施例 1 7 8

2 - { [3 - (2 - { [(2*R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル
] アミノ } エチル) - 1 *H* - インドール - 7 - イル] オキシ } - 2 - メチルプロパン
15 酸・ 2 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.62(6H, s), 3.17-3.25(3H, m), 3.32-3.41(3H, m), 5.09(1H,dd, J =10,3.
0Hz), 6.65(1H,d, J =7.7Hz), 6.92(1H,t, J =7.9Hz), 7.14(1H, s), 7.26(1H,d, J =7.9Hz), 7.65-7
.68(1H, m), 8.10(1H,d, J =7.3Hz), 8.61(1H,d, J =4.1Hz), 8.68(1H, brs).

20 実施例 1 7 9

(1*R*) - 2 - [(2 - { 7 - [(1*S*) - 1 - シクロヘキシル - 2 - モルホリン -
4 - イル - 2 - オキシエトキシ] - 1 *H* - インドール - 3 - イル } エチル) アミノ]
- 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.34(5H, m), 1.71-1.74(2H, m), 1.81-1.84(2H, m), 1.97-1.99(1H
, m), 2.14-2.17(1H, m), 2.66(1H, dd, J =9.4, 12.3Hz), 2.92-3.05(5H, m), 3.34(2H, m), 3.4
9-3.67(6H, m), 4.65-4.69(2H, m), 6.68(1H, d, J =7.6Hz), 6.99(1H, dd, J =7.8, 7.9Hz), 7.0
1(2H, d, J =1.9Hz), 7.24-7.27(2H, m), 7.68-7.71(1H, m), 8.48(1H, brs), 8.51(1H, dd, J =1

. 6, 4. 8Hz), 8. 57 (1H, d, $J=2. 1$ Hz).

実施例 1 8 0

(2 *S*) - シクロヘキシル { [3 - (2 - { [(2 *R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 *H* - インドール - 7 - イル] オキシ }

5 酢酸

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 23-1. 41 (5H, m), 1. 69-1. 71 (1H, m), 1. 81 (3H, m), 1. 95-1. 98 (1H, m), 2. 07-2. 09 (1H, m), 2. 93-3. 14 (6H, m), 4. 35 (1H, d, $J=6. 3$ Hz), 4. 99 (1H, dd, $J=3. 2, 10. 3$ Hz), 6. 58 (1H, d, $J=7. 7$ Hz), 6. 79 (1H, dd, $J=7. 8, 7. 9$ Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 01 (1H, d, $J=7. 7$ Hz), 7. 45 (1H, dd, $J=4. 8, 7. 9$ Hz), 7. 84-7. 87 (1H, m), 8. 49 (1H, dd, $J=1. 5, 4. 9$ Hz), 8. 56 (1H, d, $J=2. 0$ Hz).

実施例 1 8 1

1 - { [3 - (2 - { [(2 *R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 *H* - インドール - 7 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン

15 酸エチル

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 13 (3H, t, $J=7. 1$ Hz), 1. 99-2. 07 (2H, m), 2. 51-2. 59 (2H, m), 2. 75-2. 82 (2H, m), 3. 17-3. 26 (3H, m), 3. 31-3. 48 (3H, m), 4. 17 (2H, q, $J=7. 1$ Hz), 5. 13 (1H, dd, $J=10. 3, 3. 1$ Hz), 6. 15 (1H, d, $J=7. 7$ Hz), 6. 86 (1H, t, $J=7. 9$ Hz), 7. 17 (1H, s), 7. 19 (1H, d, $J=7. 9$ Hz), 7. 74 (1H, dd, $J=7. 9, 5. 3$ Hz), 8. 20 (1H, d, $J=7. 9$ Hz), 8. 66 (1H, d, $J=4. 7$ Hz), 8. 74 (1H, brs).

実施例 1 8 2

1 - { [3 - (2 - { [(2 *R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 *H* - インドール - 7 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン
酸

25 実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1. 97-2. 13 (2H, m), 2. 50-2. 58 (2H, m), 2. 76-2. 83 (2H, m), 3. 17-3. 25 (3H, m), 3. 31-3. 41 (3H, m), 5. 14 (1H, dd, $J=10. 3, 3. 1$ Hz), 6. 21 (1H, d, $J=7. 7$ Hz), 6. 87 (1H, t, $J=7. 9$ Hz), 7. 17 (1H, s), 7. 18 (1H, d, $J=8. 0$ Hz), 7. 78 (1H, dd, $J=7. 9, 5. 4$ Hz), 8. 23 (1H, d, $J=8. 0$ Hz), 8. 67 (

1H,d,J=4.8Hz), 8.74(1H, brs).

参考例 1 0 3

1-[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-2-メチルプロパン-2-アミン

- 5 参考例 4 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.17(6H, s), 2.80(2H, s), 5.21(2H, s), 6.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, dd, J=8.2, 7.6Hz), 7.02(1H, d, J=2.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.2Hz), 7.34-7.43(3H, m), 7.48-7.50(2H, m), 8.37(1H, brs).

参考例 1 0 4

- 10 {2-[7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル]-1,1-ジメチルエチル}カルバミン酸 *tert*-ブチル

参考例 8 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32(6H, s), 1.46(9H, s), 3.09(2H, s), 4.43(1H, s), 5.20(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.6Hz), 6.97(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, dd, J=8.1, 7.6Hz), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.34(3H, m), 7.47-7.49(2H, m), 8.32(1H, brs).

参考例 1 0 5

(1,1-ジメチル-2-{7-[(1S)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ]-1H-インドール-3-イル}エチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

- 20 参考例 8 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.31(3H, s), 1.32(3H, s), 1.47(9H, s), 1.66(3H, d, J=6.7Hz), 3.09(2H, s), 3.40-3.66(8H, m), 4.41(1H, s), 5.13(1H, q, J=6.7Hz), 6.62(1H, d, J=7.7Hz), 6.98(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 6.99(1H, d, J=2.5Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 8.50(1H, brs).

参考例 1 0 6

- 25 2-メチル-1-{7-[(1S)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ]-1H-インドール-3-イル}プロパン-2-アミン

(1,1-ジメチル-2-{7-[(1S)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ]-1H-インドール-3-イル}エチル)カルバミン酸

1 5 1

tert-ブチル (166 mg, 0.373 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、4 規定塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 mL) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけて、クロロホルムで分配抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム溶液→飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール=50:1) で分離精製することにより表題化合物 (68.4 mg, 収率 53%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (6H, s), 1.67 (3H, d, *J*=6.7 Hz), 2.76 (2H, s), 3.40-3.70 (8H, m), 5.14 (1H, q, *J*=6.7 Hz), 6.62 (1H, d, *J*=7.7 Hz), 6.99 (1H, dd, *J*=8.1, 7.7 Hz), 7.04 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 7.27 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.61 (1H, brs).

実施例 183

(2*S*)-2-{[3-(2-{[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル]アミノ}-2-メチルプロピル)-1*H*-インドール-7-イル]オキシ}プロパン酸・2トリフルオロ酢酸塩

2-メチル-1-{7-[(1*S*)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエトキシ]-1*H*-インドール-3-イル}プロパン-2-アミン (68.4 mg, 0.198 mmol) のエタノール (4 mL)-水 (0.4 mL) 溶液に、(R)-(ピリジン-3-イル)オキシラン (36.0 mg, 0.297 mmol) を加え、8 時間加熱還流した。反応液に、(R)-(ピリジン-3-イル)オキシラン (144.0 mg, 1.19 mmol) を 4 回に分けて加え、シールドチューブ中 100~110℃で 18 時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1→10/1→クロロホルム/飽和アンモニア-メタノール=10/1) で精製することにより、(1*R*)-2-{[(1,1-ジメチル-2-{7-[(1*S*)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエトキシ]-1*H*-インドール-3-イル}エチル)アミノ]-1-ピリジン-3-イルエタノール (23.1 mg) を得た。

(1*R*)-2-{[(1,1-ジメチル-2-{7-[(1*S*)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエトキシ]-1*H*-インドール-3-イル}エチ

152

ル) アミノ] - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール (23.1 mg, 0.0495 mmol) のメタノール (0.3 mL) - テトラヒドロフラン (0.3 mL) 溶液に、2M - 水酸化リチウム水溶液 (0.3 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応後、1 規定塩酸溶液で中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー分取 (0.035% トリフルオロ酢酸 / アセトニトリル - 0.05% トリフルオロ酢酸 / 水) することにより、表題化合物 (12.6 mg, 収率 10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.40 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H, $J=13$, 2.7 Hz), 4.98-5.01 (m, 1H), 5.21 (dd, 1H, $J=10$, 2.5 Hz), 6.58 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=8.0$, 7.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=6.9$, 6.4 Hz), 8.50 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 8.81 (m, 1H), 8.88 (brs, 1H).

参考例 107

4 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 H - インドール

4 - ヒドロキシインドール (5.65 g, 42.4 mmol) のクロロホルム (200 mL) 懸濁液にイミダゾール (4.33 g, 63.6 mmol) および *tert* - ブチルクロロジメチルシラン (7.03 g, 46.6 mmol) を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応混合物を飽和食塩水と水との 1 : 1 混合液 (100 mL) にて洗浄し、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥、濾別後、濾液をおよそ 50 mL ぐらいになるまで減圧濃縮し、シリカゲルカラム (300 g, 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5 \rightarrow 1 : 1) にて精製し、表題化合物を白色固体として 3.90 g (収率 37%) 得た。また、原料を 2.62 g (回収率 46%) を回収した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.24 (6H, s), 1.06 (9H, s), 6.52 (1H, dd, $J=6.0$, 2.0 Hz), 6.58-6.59 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J=3.2$, 2.4 Hz), 8.10 (1H, brs).

参考例 108

25 (4 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトニトリル

氷冷攪拌下、窒素気流下、水素化ナトリウム (60% 鉱油分散体, 750 mg, 18.8 mmol) のジメチルホルムアミド (30 mL) 懸濁液に 4 - { [*tert* -

1 5 3

ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1H-インドール (2.32 g, 9.38 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を滴下し、同温度にて15分間攪拌後、臭化アセトニトリル (1.96 mL, 28.1 mmol) を滴下して、室温にて15時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水と水との1:1混合液 (400 mL) 5
にて希釈後、酢酸エチル (2 x 100 mL) にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水と水との1:1混合液 (100 mL) にて洗浄し、無水炭酸カリウムにて乾燥、濾別後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン=10:1→5:1) にて精製して表題化合物を淡褐色固体として803 mg (収率39%) 得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.23 (6H, s), 1.06 (9H, s), 4.98 (2H, s), 6.60 (1H, dd, *J*=8.0, 0.8 Hz), 6.64 (1H, dd, *J*=3.2, 0.8 Hz), 6.98 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.00 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.16 (1H, dd, *J*=8.4, 8.0 Hz).

参考例 109

2- (4- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1H-インドール
15 -1-イル) エチルアミン

(4- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1H-インドール-1-イル) アセトニトリル (259 mg, 0.904 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に2.0M塩酸エタノール (1 mL) および活性ラネーニッケル (川研ケミカル製, 約1 mL) を加え、加圧 (0.5 Pa) 水素雰囲気下、室温にて
20 1時間、強攪拌した。活性ラネーニッケルをさらに約1.5 mL加えて、同条件にてさらに4時間、強攪拌した。触媒をセライト濾過にて除去後、濾液を減圧濃縮し、得られら残渣をシリカゲルカラム (アンモニークロロホルム:メタノール=100:1→50:1→30:1) にて精製して表題化合物を淡褐色オイルとして207 mg (収率79%) 得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.24 (6H, s), 1.06 (9H, s), 3.12 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 4.17 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 6.51 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 6.54 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 6.96-7.07 (3H, m).

参考例 110

(2R) -N- [2- (4- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -

1 5 4

1 H-インドール-1-イル) エチル] - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル
アセトアミド

参考例 6 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.24 (6H, s), 1.06 (9H, s), 3.59-3.73 (3H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 6.40 (1
5 H, t, *J*=6Hz), 6.50-6.53 (2H, m), 6.80 (1H, d, *J*=3.6Hz), 6.91 (1H, d, *J*=8.0Hz), 7.04 (1H, t,
J=8.0Hz), 7.25 (1H, ddd, *J*=0.8, 4.8, 8.0Hz), 7.60 (1H, dt, *J*=7.6, 2.0Hz), 8.51-8.52 (2H,
m).

参考例 1 1 1

[2-(4-{[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 H-インドール-1-イル) エチル] [(2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル]
10 カルバミン酸 *tert*-ブチル

(2R)-*N*-[2-(4-{[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 H-インドール-1-イル) エチル] - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル
アセトアミド (498 mg, 1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL)
15 溶液にボラン-ジメチルスルフィド錯体の 2.0 M のテトラヒドロフラン溶液 (1.
76 mL, 3.51 mmol) を加え、3 時間半加熱還流した。反応溶液にピペリジ
ン (1.0 mL) を加えてさらに 2 時間、加熱還流した。反応混合物を飽和食塩水と
水との 1:1 混合液 (30 mL) およびクロロホルム (30 mL) に分配し、水層を
さらに酢酸エチル (2 x 30 mL) にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水と水
20 との 1:1 混合液 (30 mL) にて洗浄し、無水炭酸カリウムにて乾燥、濾別後、濾
液を減圧濃縮した。得られた残渣に残留しているピペリジンをトルエンにて共沸除去
した。こうして得られた黄色残渣のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に二炭酸
ジ *tert*-ブチル (296 μL, 1.29 mmol) を加えて室温にて 3.5 時間
攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られたオレンジ残渣をシリカゲルカラム (酢
25 酸エチル:ヘキサン=1:1) にて精製して、表題化合物をオイルとして 316 mg
(収率 53%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.18 (6H, s), 1.02 (9H, s), 1.40 (9H, s), 2.55-2.64 (1H, m), 3.06-3.16 (1
H, m), 3.32-3.52 (2H, m), 4.09-4.34 (2H, m), 4.72 (1H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, dd,

1 5 5

$J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.21-7.24(1H, m), 7.42-7.55(1H, m), 8.35-8.42(1H, m), 8.46-8.47(1H, m).

参考例 1 1 2

[2-(4-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)エチル] [(2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

[2-(4-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1H-インドール-1-イル)エチル] [(2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (316mg, 0.618mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (927 μ L, 1.5当量) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。さらにフッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (927 μ L, 1.5当量) を加えて、さらに 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた褐色残渣をシリカゲルカラム (アンモニアークロロホルム:メタノール=100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 20:1) にて精製して、表題化合物をオイルとして 239mg (収率 97%) 得た。

LC/MS $M+1: 398$, 保持時間: 2.89min

分析条件:

本体: API 150EX (アプライドバイオシステムズ社)

イオン化法: ESI

20 カラム: CombiScreen Hydrosphere C18 S-5 μ m (4.6 \times 50mm) (YMC社)

移動相: A液: 0.05% トリフルオロ酢酸水

B液: 0.035% トリフルオロ酢酸アセトニトリル

流速: 3.5mL/min

25 HPLC条件: 0.0min \rightarrow 0.5min: A液 90%一定

0.5min \rightarrow 4.2min: A液 90% \rightarrow 1%

4.2min \rightarrow 4.4min: A液 1%一定

実施例 1 8 4

1 5 6

(1 R) - 2 - [(2 - { 4 - [(1 S) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエトキシ] - 1 H - インドール - 1 - イル } エチル) アミノ] - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノール

実施例 1 1 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 71 (3H, d, *J*=6. 8Hz), 2. 64 (1H, dd, *J*=12, 9. 2Hz), 2. 88 (1H, dd, *J*=12, 3. 6Hz), 3. 04-3. 17 (2H, m), 3. 49-3. 68 (8H, m), 4. 26 (2H, t, *J*=6. 0Hz), 4. 63 (1H, dd, *J*=9. 2, 3. 6Hz), 5. 14 (1H, q, *J*=6. 8Hz), 6. 55 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 6. 59 (1H, d, *J*=3. 2Hz), 7. 02 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 7. 04 (1H, d, *J*=3. 2Hz), 7. 11 (1H, t, *J*=8. 0Hz), 7. 23-7. 26 (1H, m), 7. 64 (1H, ddd, *J*=7. 6, 2. 0, 1. 6Hz), 8. 51 (1H, dd, *J*=4. 8, 1. 2Hz), 8. 53 (1H, d, *J*=2. 4Hz).

10 実施例 1 8 5

(2 S) - 2 - { [1 - (2 - { [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル] オキシ } プロパン酸

実施例 1 2 0 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 57 (3H, d, *J*=6. 8Hz), 3. 04-3. 35 (4H, m), 4. 57 (2H, t, *J*=6. 8Hz), 4. 89 (1H, q, *J*=6. 8Hz), 5. 04 (1H, d, *J*=9. 6Hz), 6. 41 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 6. 41 (1H, brs), 6. 51 (1H, d, *J*=3. 2, 0. 8Hz), 7. 07 (1H, t, *J*=8. 0Hz), 7. 22 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 7. 31 (1H, d, *J*=2. 8Hz), 7. 46 (1H, dd, *J*=8. 0, 4. 8Hz), 7. 80 (1H, ddd, *J*=8. 0, 2. 0, 1. 6Hz), 8. 55 (1H, dd, *J*=4. 8, 1. 6Hz), 8. 60 (1H, d, *J*=2. 0Hz), 9. 14 (1H, brs), 9. 44 (1H, brs).

参考例 1 1 3

20 *N* - (2 - メトキシ - 6 - メチルフェニル) アセトアミド

3 - メチル - 2 - ニトロアニソール (1 0 . 0 0 g , 5 9 . 8 m m o l) のエタノール (6 0 m L) - テトラヒドロフラン (6 0 m L) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素 (5 0 % w e t , 2 . 0 0 g) を加え、水素置換し、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応後、反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣の酢酸エチル (1 1 0 m L) 溶液に、無水酢酸 (9 . 0 m L , 9 5 . 2 m m o l) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、析出した固体をろ取し、ヘキサンで洗浄して表題化合物 (9 . 2 8 g , 収率 8 7 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 21 (3H, s), 2. 24 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 6. 75 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 6. 85 (1H

1 5 7

, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

参考例 1 1 4

7-メトキシ-1H-インダゾール

N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)アセトアミド (9.28 g, 51.8
5 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に、無水酢酸 (14.7 mL, 156 mmol)、
テトラブチルアンモニウムブロミド (0.84 g, 2.61 mmol)、
酢酸カリウム (10.16 g, 104 mmol)、亜硝酸イソアミル (9.1 mL,
67.7 mmol) を加え、9 時間加熱還流した。反応後、溶媒を減圧留去し、得ら
れた残渣に 6 規定-水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、室温で 1 時間攪
10 拌した。反応後、3 規定-塩酸で pH 7-8 に調整し、クロロホルムで抽出した。有
機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1) で精
製することにより、表題化合物 (3.95 g, 収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.94 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.0, 7.5\text{Hz}$), 7.3
15 0 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 13.27 (brs, 1H).

参考例 1 1 5

3-ヨード-7-メトキシ-1H-インダゾール

7-メトキシ-1H-インダゾール (2.60 g, 17.5 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、ヨウ素 (6.68 g, 26.3 mmol)
20)、水酸化カリウム (2.79 g, 49.7 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪
拌した。反応液を 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) に注ぎ、ジエチ
ルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製することにより、表題化合物 (3.9
25 7 g, 収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.99 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd,
 $J=8.1, 7.4\text{Hz}$), 10.24 (1H, brs).

参考例 1 1 6

158

3-ヨード-7-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

3-ヨード-7-メトキシ-1H-インダゾール (1.33 g, 4.86 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、*tert*-ブチルジカルボナート (1.34 mL, 5.83 mmol)、トリエチルアミン (0.81 mL, 5.81 mmol)、*N,N*-ジメチルアミノピリジン (60.0 mg, 0.491 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製することにより、表題化合物 (1.79 g, 収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 3.99 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.0, 0.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.0, 7.8\text{Hz}$).

参考例 117

7-メトキシ-3-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロピル-1-エン-1-イル]-1H-インダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

3-ヨード-7-メトキシ-1H-インダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (484 mg, 1.29 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド:水 (11:1, 76 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.76 mL, 12.6 mmol)、アクリル酸メチル (1.17 mL, 13.0 mmol)、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスホノ) フェロセン] パラジウム (190 mg, 0.259 mmol)、ヨウ化テトラ *n*-ブチルアンモニウム (954 mg, 2.58 mmol) を加え、50°Cで4時間加熱還流した。反応後、過剰量のアクリル酸メチルを減圧留去し、残渣に水 (100 mL) を加えた。生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルに溶かして、セライトろ過した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより、表題化合物 (145 mg, 収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (9H, s), 3.84 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.0, 7.7\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 0.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=16$

. 3Hz).

参考例 118

(2E)-3-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) アクリル酸メチル
7-メトキシ-3-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロピル-1-エン-
5 1-イル]-1H-インダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (147 mg
, 0.442 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、ナトリウムメトキ
シド/メタノール溶液 (0.2 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加
え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
10 フィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより、表題化合物 (98.5 mg, 収率96%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.85 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.79 (1H, d, *J*=16.3 Hz), 6.80 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.20 (1H, dd, *J*=8.1, 7.6 Hz), 7.50 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.02 (1H, d, *J*=16.3 Hz), 10.46 (1H, brs).

15 参考例 119

3-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) プロパン酸メチル

(2E)-3-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) アクリル酸メチ
ル (143 mg, 0.614 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、塩化ニッ
ケル・6水和物 (73.0 mg, 0.307 mmol) を加え、氷冷下、水素化ホウ
20 素ナトリウム (93 mg, 2.46 mmol) を0.5時間かけて加え、室温で4.
5時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し
た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留
去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エ
チル=3/1) で精製することにより、表題化合物 (122 mg, 収率85%) を得
25 た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.89 (2H, dd, *J*=8.0, 7.4 Hz), 3.30 (2H, dd, *J*=8.0, 7.4 Hz), 3.70 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.73 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 7.06 (1H, dd, *J*=8.1, 7.5 Hz), 7.28 (1H, dd, *J*=8.1, 0.3 Hz), 10.06 (1H, brs)

参考例 120

3- (7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) プロパン酸

- 3- (7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) プロパン酸メチル (140 mg, 0.596 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を 6 規定塩酸で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、表題化合物 (123 mg, 収率 94%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (dd, 2H, $J=8.0, 7.4\text{Hz}$), 3.30 (dd, 2H, $J=8.0, 7.4\text{Hz}$), 3.70 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (dd, 1H, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J=8.1, 0.3\text{Hz}$), 10.06 (brs, 1H).

参考例 121

[2- (7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

- 窒素雰囲気下、3- (7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル) プロパン酸 (86.4 mg, 0.392 mmol) のトルエン (5 mL) - *tert*-ブタノール (2.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (80.0 μL , 0.574 mmol) とジフェニルホスホリルアジド (110 μL , 0.510 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。60°C で 1 時間攪拌した後、100°C で 5 時間攪拌した。室温まで放冷し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより、表題化合物 (94.3 mg, 収率 82%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 9H), 3.17 (dd, 1H, $J=12, 6.6\text{Hz}$), 3.62 (dd, 1H, $J=12, 5.9\text{Hz}$), 3.98 (s, 3H), 5.08 (brs, 1H), 6.74 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 10.19 (brs, 1H).

参考例 122

[2- (7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-イル) エチル] カルバミン酸 *t*

tert-ブチル

窒素雰囲気下、[2-(7-メトキシ-1*H*-インダゾール-3-イル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (91.8 mg, 0.315 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、ボロントリプロミド (1.0 M ジクロロメタン溶液, 0.95 mL, 0.95 mmol) を加え、2.5 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、メタノール (3 mL) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮して、フェノール体の粗生成物を得た。

窒素雰囲気下、フェノール体の粗生成物のアセトニトリル (3.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (100 μ L, 0.717 mmol) とジ-*tert*-ブチルジカルボナート (72.4 μ L, 0.315 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、表題化合物 (46.0 mg, 収率 54% (2 工程)) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.37 (s, 9H), 2.96 (dd, 2H, *J*=8.1, 7.1 Hz), 3.24-3.30 (m, 2H), 6.63 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 6.85 (dd, 1H, *J*=8.0, 7.2 Hz), 6.88 (t, 1H, 5.7 Hz), 7.10 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 9.98 (brs, 1H), 12.65 (brs, 1H).

参考例 123

(2-{7-[(1*S*)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ]-1*H*-インダゾール-3-イル}エチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

参考例 84 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (s, 9H), 1.68 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 3.17 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 9H), 5.28 (q, 1H, *J*=6.7 Hz), 5.22 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, *J*=8.1, 7.6 Hz), 7.33 (d, 1H, *J*=8.1 Hz).

25 参考例 124

(2-{7-[(1*S*)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキシエトキシ]-1*H*-インダゾール-3-イル}エチル)アミン

参考例 106 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

1 6 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 7H), 5.15 (q, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 6.72 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (dd, 1H, $J=8.1, 7.6\text{Hz}$), 7.33 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例 1 8 6

- 5 (2S) - 2 - { [3 - (2 - { [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イルエチル] アミノ } エチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル] オキシ } プロパン酸

実施例 1 8 3 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.71 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H, $J=12.8, 3.1\text{Hz}$), 3.53-3.63 (m, 2H), 5.02 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 5.25 (dd, 1H, $J=9.8, 3.1\text{Hz}$), 6.75 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J=8.1, 7.6\text{Hz}$), 7.33 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.90 (dd, 1H, $J=7.3, 6.1\text{Hz}$), 8.43 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.74 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 8.85 (s, 1H).

参考例 1 2 5

2 - { [*t e r t* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 6 - ニトロアニリン

- 15 参考例 1 0 7 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.28 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 6.29 (brs, 2H), 6.53 (dd, 1H, $J=8.8, 7.5\text{Hz}$), 6.89 (dd, 1H, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$), 7.75 (dd, 1H, $J=8.8, 1.4\text{Hz}$).

参考例 1 2 6

3 - { [*t e r t* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

20

2 - { [*t e r t* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 6 - ニトロアニリン (8.5 g, 31.7 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% w e t, 8.2 g) を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて 1 時間強撹拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / *n* - ヘキサン = 1 / 5, 1 / 3, および 1 / 1) にて精製することにより表題化合物を褐色オイルとして得た (6.95 g, 収率 92%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.56 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.37 (dd, 1H, $J=8.0, 1.3\text{Hz}$), 6.34 (dd, 1H, $J=8.0,$

1 6 3

1. 3Hz), 3. 15 (brs, 4H), 1. 02 (s, 9H), 0. 24 (s, 6H).

参考例 1 2 7

7- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} 1 *H*-ベンズイミダゾール
 3- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ベンゼン-1, 2-ジア
 5 ミン (4. 27 g, 17. 9 mmol) にジエトキシメチルアセテート (8. 7 g,
 53. 6 mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。析出した白色固体を濾別し、
 濾液をさらに室温にて12時間攪拌した。析出した白色固体を濾別し、少量のヘキサ
 ンにて洗浄した。濾液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (アンモニア性クロロホルム) にて精製することにより表題化合物を白色固体
 10 として得た (1. 89 g, 収率43%)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 9. 16 (brs, 1H), 7. 98 (s, 1H), 7. 44 (brs, 1H), 7. 13 (t, 1H, *J*=8. 1Hz), 6. 7
 3 (d, 1H, *J*=8. 6Hz), 1. 05 (s, 9H), 0. 29 (s, 6H).

参考例 1 2 8

(4- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1 *H*-ベンズイミダゾ
 15ール-1-イル) アセトニトリル

参考例 1 0 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7. 85 (s, 1H), 7. 25 (t, 1H, *J*=8. 0Hz), 7. 06 (dd, 1H, *J*=8. 0, 0. 8Hz), 6. 80 (dd, 1H, *J*=8. 0, 0. 8Hz), 5. 05 (s, 2H), 1. 06 (s, 9H), 0. 29 (s, 6H).

参考例 1 2 9

20 [2- (4- { [*t e r t*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1 *H*-ベンズイミ
 ミダゾール-1-イル) エチル] アミン

参考例 1 0 9 と同様の方法にて活性ラネーニッケルを10%パラジウム炭素 (50
 %w e t) に変更して表題化合物を合成した。

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7. 87 (s, 1H), 7. 14 (t, 1H, *J*=8. 0Hz), 7. 01 (dd, 1H, *J*=8. 0, 0. 7Hz), 6. 72 (dd, 1H, *J*=8. 0, 0. 7Hz), 4. 21 (t, 2H, *J*=5. 9Hz), 3. 15 (t, 2H, *J*=5. 9Hz), 1. 06 (s, 9H), 0. 30 (s, 6H).

実施例 1 8 7

(1 R) -2- [(2- {4- [(1 S) -1-メチル-2-モルホリン-4-イル

1 6 4

－2－オキソエトキシ]－1H－ベンズイミダゾール－1－イル}エチル)アミノ]
 －1－ピリジン－3－イルエタノール

参考例61、111、112、実施例119と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.67 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.58-3.98 (m, 11H), 5.04-5.06 (m, 2H), 5.46 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.63 (q, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.62 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 8.16 (dd, 1H, $J=7.4, 6.1\text{Hz}$), 8.80 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 8.87 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 9.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H).

実施例188

- 10 (2S)－2－{[1－(2－{[(2R)－2－ヒドロキシ－2－ピリジン－3－イルエチル]アミノ}エチル)－1H－ベンズイミダゾール－4－イル]オキシ}プロパン酸

実施例120と同様の方法にて表題化合物を合成した。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.74 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.30-3.37 (m, 3H), 3.52 (dd, 1H, $J=12.6, 3.2\text{Hz}$), 3.72-3.83 (m, 2H), 5.18 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 5.29 (dd, 1H, $J=9.7, 3.0\text{Hz}$), 7.07 (dd, 1H, $J=6.4, 2.3\text{Hz}$), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, $J=7.9, 5.7\text{Hz}$), 8.52 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.77 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 8.87 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

試験例1

- 20 ヒト β 3、 β 2及び β 1－受容体刺激試験

ヒト β 3－受容体刺激作用はSK-N-MC細胞系(恒久的にヒト β 3及びヒト β 1受容体を発現した細胞を購入(SK-N-MC細胞、大日本製薬株式会社))を用い、ヒト β 2、 β 1－受容体刺激作用はTHP-1細胞系(ヒト β 2、 β 1受容体を共発現した細胞を購入(THP-1細胞、大日本製薬株式会社))を用いて検討した

25 。

供試化合物($10^{-9} \sim 10^{-5} \text{ M}$)の β 3－刺激作用は、SK-N-MC細胞を96ウェルプレート上に 2×10^4 個/ウェルで培養し、3日後ほぼコンフルエントな状態で、サイクリックAMP(cyclic AMP、以下cAMPと略)の産生

165

活性を指標に検討した。このとき、 $\beta 1$ -受容体阻害剤（（±）-2-ヒドロキシ-5-（2-（（2-ヒドロキシ-3-（4-（1-メチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）フェノキシ）プロピル）アミノ）エトキシ）ベンズアミド）メタンスルホン酸塩、CGP-20712A（Sigma-Aldrich）、 10^{-6} M）存在下で検討した。 $\beta 2$ -刺激作用は、浮遊THP-1細胞 2.5×10^5 個を $\beta 1$ -受容体阻害剤（前記CGP-20712A、 10^{-6} M）存在下で供試化合物で刺激し、 $\beta 1$ -刺激作用は、浮遊THP-1細胞 2.5×10^4 個を $\beta 2$ -受容体阻害剤（（R*, S*）-（±）-1-（（2, 3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-4-イル）オキシ）-3-（（1-メチルエチル）アミノ）-2-ブタノール）塩酸塩、ICI-118551（Sigma-Aldrich）、 10^{-8} M）存在下で供試化合物で刺激して、cAMPの産生活性を指標に検討した。細胞中のcAMP産生量は、ELISA法により測定した。

各化合物の作用強度は、得られた用量反応曲線から EC_{50} 値（ $-\log_{10} EC_{50} = pD_2$ ）及び最大活性（intrinsic activity（%））。 $\beta 3$ -刺激作用は 10^{-6} Mイソプロテレノール、 $\beta 2$ -刺激作用は 10^{-5} Mサルメテロール、 $\beta 1$ -刺激作用は 10^{-5} Mイソプロテレノールの反応を100%とする。）を算出し比較した。本発明化合物は、ヒト $\beta 3$ 受容体に対して選択的に刺激作用を有することが確認された。

例えば、実施例2の化合物における $\beta 3$ -刺激作用の EC_{50} 値は48 nMであり、 $\beta 1$ および $\beta 2$ -刺激作用は10 μ Mまで確認されなかった。

試験例2

$\beta 1$ -アドレナリン受容体刺激作用に基づく摘出右心房標本自律拍動数に対する薬物の作用（陽性変時作用検討）

ハートレー(Hartley)系モルモットの心臓を摘出し、右心房標本を作製し、マグヌス(Magnus)法に準じて実験を行った。標本は34°Cで95%酸素と5%炭酸ガスの混合ガスを通記したクレブス-ヘンセレイト(Krebs-Henseleit)液中に懸垂し、最大静止張力が約0.5 gとなるように負荷をかけた。右心房の自律拍動を圧トランスデューサーを介して導入し、張力と拍動数を連続的にリニアコーダー上に記録した。薬物は拍動数がプラトーになる毎に累積的に添加し、薬効評価はイソプロテレノールによる拍

166

動数の最大増分を100%として、薬物の最大増分の比率を求めるとともに、薬物の最大増分の半分の拍動数増加を与える薬物濃度を EC_{50} 値として算出した。

得られた結果を用いて $\beta 3$ 刺激作用/ $\beta 1$ 刺激作用の乖離を示すため、試験例2で得られた陽性変時作用の EC_{50} 値を、その実施例化合物の試験例1で得られた主薬効とするヒト $\beta 3$ 刺激作用の EC_{50} 値で除した。対照薬物(AJ 9677)の値を1とした際の相対値として以下に示す。

以下に示す通り、前記〔1〕の化合物、なかでも特に前記〔2〕の化合物は、組織を用いた評価系に於いても特開平11-255743号公報に記載された対照薬物(AJ 9677)に比べ高い $\beta 3$ 刺激作用/ $\beta 1$ 刺激作用の乖離を示すことがわかる。

10 実施例化合物の陽性変時作用の EC_{50} 値(対照薬物(AJ 9677)の値を1とした際の相対値)

実施例化合物 14 : 68

実施例化合物 73 : 77

実施例化合物 76 : 300

15 実施例化合物 114 : 230

実施例化合物 121 : 78

実施例化合物 150 : 470

実施例化合物 154 : 90

対照薬物 (AJ9677) : 1

20

産業上の利用可能性

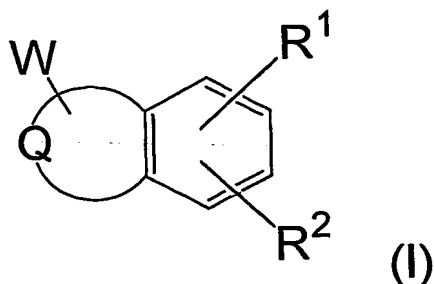
式(I)で表されるインドール、インダゾール、およびベンズアゾール類およびその薬学的に許容される塩は優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、例えば肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石、また

25 または胆道運動亢進に起因する疾患の治療剤として有用である。

1 6 7

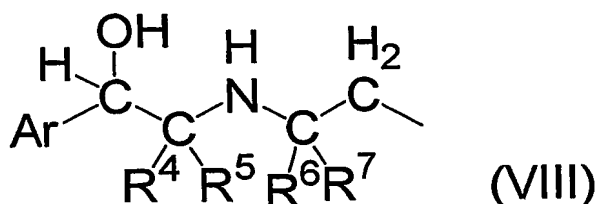
請求の範囲

1. 式 (I) :



[式中、WはQ上の結合可能な位置に結合する、下記式 (V I I I) で表される基を

5 表す。



QはWと共に式： $-C(W)=C(R^{3A})-N(R^3)-$ 、 $-C(R^{3A})=C(W)-N(R^3)-$ 、 $-C(R^{3A})=C(R^{3B})-N(W)-$ 、 $-C(W)=N-N(R^3)-$ 、 $-C(R^{3A})=N-N(W)-$ 、 $-N=C(W)-N(R^3)-$ 、 $-N=C(R^{3A})-N(W)-$ 、 $-C(W)=N-O-$ 、または $-C(W)=N-S-$ で表される基を表す。

R^{3A} および R^{3B} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す。

15 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 はそれぞれ独立して水素原子または置換していてもよい低級アルキル基を表す。

R^1 は置換もしくは無置換の低級アルキル基、または式： $-X-R^{1e}-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-X-R^{1e}-C(=O)OR^{1a}$ もしくは $-X-R^{1d}$ で表される基を表し (式中、Xは単結合または式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1c})-$ 、 $-N(R^{1c})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{1c})-$ 、 $-N(R^{1c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{1c})-$ 、または $-C(=O)NH SO_2-$ で表される基を表し、 R^{1e} は単結合、または置換もしくは無置換の低級アルキレン基を表し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アル

キル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のヘテロ環基を表すが、 R^{1a} および R^{1b} がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に式：
 5 $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい 3～8 員の飽和環状アミノ基を形成していてもよく（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたは置換されていてもよい）、 R^{1d} は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基（当該シクロアルキル基の $-CH_2-$ 基は、1 または複数、同一または異なって、式： $-O-$ または $-N(R^{1a})-$ で表される基で置き換えられていてもよい）を表す。）

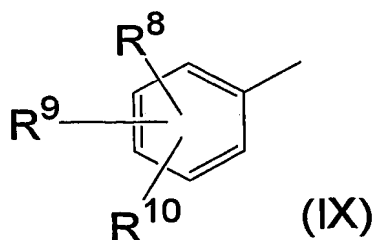
10 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルケニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基を表すか、または

R^1 と R^2 が一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

15 R^3 は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表すか、または R^1 と R^3 とが一緒になって式： $-X-R^{1e}-C(=O)-$ で表される 2 価の基を表す（但し、上記式のカルボニル基側の結合手が式 (I) の化合物の R^3 の結合する原子に結合する）。

Ar は以下の式 (IX)、式 (X)、または式 (XIII) で表される基を表す；

20 式 (IX) :



R^8 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシ基、水酸基、ニトロ基、置換もしくは無置換の
 25 低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニル基、置換もし

くは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルアミノ基、置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニルアミノ基、または置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルアミノ基を表す。

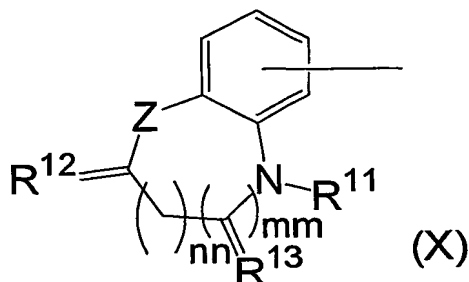
R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、アミノ基または置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、または、

10 R^8 、 R^9 、および R^{10} のうち2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、または、

R^8 、 R^9 、および R^{10} のうち2つが一緒になって式： $-NR^{8a}C(=O)CR^{8b}=CR^{8c}-$ で表される基 (R^{8a} 、 R^{8b} 、および R^{8c} は同一または異なって水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す) を形成してもよい。

但し、 R^1 が式： $-O-CH_2-C(=O)OR^{1a}$ で表される基であり、かつ、 R^4 、 R^5 、 R^9 、および R^{10} がともに水素原子である場合、 R^8 は3位に置換したハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基ではない。) で表される基、

20 式 (X) :



(式中、Zは酸素原子または硫黄原子を表し、

R^{11} は水素原子、低級アルキル基、または式： $-SO_2R^{14}$ もしくは式： $-NR^{15}R^{16}$ で表される基 (式中、 R^{14} は置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を、 R^{15} お

170

よび R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、または置換もしくは無置換のベンジル基を表す)を表し、

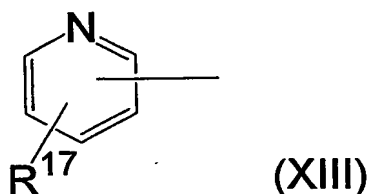
R^{12} は酸素原子、硫黄原子または H_2 を表し、

R^{13} は酸素原子または H_2 を表し、

5 n および m はそれぞれ 0 または 1 を表す。)

で表される基、または

式 (XIII) :



(式中、 R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、またはシアノ基を表す)で表される基]

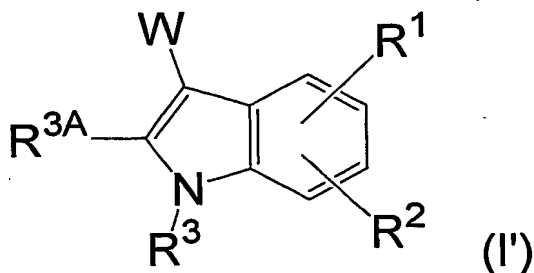
10 で表される化合物または薬学的に許容されるその塩。

2. R^1 が式: $-X-R^{1a}-C(=O)NR^{1b}$ または $-X-R^{1c}-C(=O)OR^{1d}$ で表される基であるか、または R^1 と R^3 とが一緒になって式: $-X-R^{1e}-C(=O)-$ で表される2価の基を表し、ここで X が式: $-O-$ または $-S-$ で表される基であり、かつ R^{1e} が式: $-CR^{1f}R^{1g}-$ で表される基(

15 R^{1f} および R^{1g} はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、それらが結合する炭素原子と一緒にになって置換もしくは無置換のシクロアルカン環を形成する。但し、 R^{1f} および R^{1g} が同時に水素原子であることはない)である、請求項1記載の化合物または薬

20 学的に許容されるその塩。

3. 式 (I') :



171

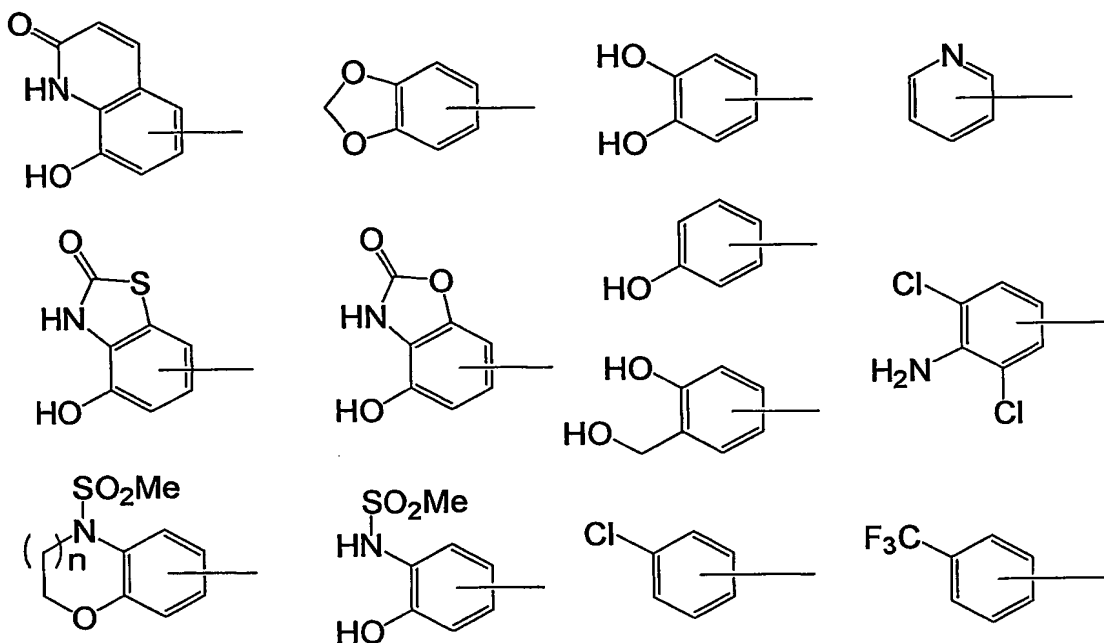
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3A} 、およびWは請求項1と同じ意味を表す。]

で表される、請求項1もしくは2記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

4. R^1 が式(I')で表される化合物のインドール環の5、6、または7位に結合しており、 R^2 が水素原子である、請求項3記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

5. R^2 が水素原子以外の基であって、 R^1 または R^2 の一方が式(I')で表される化合物のインドール環の6位に結合しており、他方が7位に結合している、請求項3記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

6. Arが下記の置換基群：



(式中、nは0、1、または2を表す)

から選ばれる基である、請求項1－5のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

7. R^1 が式： $-X-R^{1a}$ 、 $-C(=O)NR^{1a}$ 、 R^{1b} または $-X-R^{1a}-$

15 $C(=O)OR^{1a}$ で表される基であり、

Xが単結合または式： $-O-$ で表される基であり、

R^{1a} および存在する場合には R^{1b} がそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 無置換の低級アルキル基、

172

(i i i) 1 または同一または異なって複数の置換基により置換された低級アルキル基であって、当該置換基はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、水酸基、アルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、カルバモイル基、インドリル基、グアニジノ基、およびイミダゾリル基、ならびに水酸基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる、または

5 (i v) R^{1a} および R^{1b} が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるか、またはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）、である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10 8. R^1 が式： $-X-R^{1e}-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基であり、当該式中の式： $NR^{1a}R^{1b}$ で表される基が、N末端で上記式中のカルボニル基と結合したアミノ酸またはアミノ酸エステル残基であって、 R^{1a} および R^{1b} が環を形成していない場合にはN末端の窒素原子上に R^{1a} が結合した基であり、

15 X および R^{1e} が単結合である、
請求項7記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

9. R^1 が式： $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基であり、

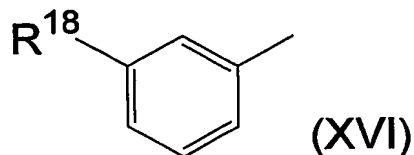
R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基であるか、または R^{1a} および R^{1b} がそれらが結合する窒素原子と一緒に形成する環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）を形成しており、

20 R^2 が水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、水酸基、または低級アルコキシ基であり、

R^4 および R^5 がともに水素原子であり、

Ar が式 (XVI) :

173



(式中、 R^{18} はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表される基である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10. R^1 が式: $-X-CR^{1a}R^{1b}-C(=O)OR^{1c}$ で表される基である、請求項 2～6 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

11. X が式: $-O-$ で表される基である、請求項 2～6 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

12. Q が W と共に式: $-C(W)=C(R^{3A})-N(R^3)-$ または $-C(R^{3A})=C(W)-N(R^3)-$ で表される基を表す、請求項 1、2、6～11 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

13. 請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

14. 請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療剤。

15. 治療が必要な患者に、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を投与することからなる、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療方法。

16. 請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療剤の製造のための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/14, 209/16, 405/12, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 413/12, 498/06, A61K31/4045, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/538, 31/55, 31/4545, 31/5383, A61P1/16, 3/04, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/14, 209/16, 405/12, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 413/12, 498/06, A61K31/4045, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/538, 31/55, 31/4545, 31/5383, A61P1/16, 3/04, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/64133 A1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 22 August, 2002 (22.08.02), (Family: none)	1, 3-7, 10, 11-14, 16
X	WO 96/16038 A1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 30 May, 1996 (30.05.96), & JP 6-345731 A & AU 9510341 A	1, 3-6, 12-14, 16
P, X	WO 02/74306 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA), 26 September, 2002 (26.09.02), (Family: none)	1, 3-6, 10, 12-14, 16
X	WO 01/40182 A2 (DAINIPPON PHARM.CO., LTD.), 07 June, 2001 (07.06.01), & US 6458824 B1 & AU 2001015505 A & EP 1235801 A1 & BR 2000015913 A & JP 2003-515587 A & NO 2002002541 A	1, 3-14, 16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
04 August, 2003 (04.08.03)

Date of mailing of the international search report
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/07382

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/17513 A2 (TAKEDA CHEM. IND., TLD.), 15 March, 2001 (15.03.01), & JP 2001-316292 A & EP 1212090 A2 & NO 2002001036 A	1,3-7,10-14, 16
X	WO 00/21508 A2 (SANOFI-SYNTHELABO), 20 April, 2000 (20.04.00), & FR 2784582 A & AU 9958686 A & EP 1121108 A2 & JP 2002-527377 A & US 6310050 B1	1,3-7,10-14, 16
X	JP 11-255743 A (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 21 September, 1999 (21.09.99), (Family: none)	1-7,9-14,16
X	JP 8-165276 A (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 25 June, 1996 (25.06.96), (Family: none)	1,3-6,12-14, 16
X	WO 96/16938 A1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.), 06 June, 1996 (06.06.96), & CA 2206307 A & AU 9539366 A & BR 9509827 A & EP 801059 A1 & CN 1174549 A & HU 77308 A & IL 116178 A & ZA 9510130 A & JP 8-231504 A & NO 9702427 A & FI 9702275 A & US 5817689 A & HK 1003886 A	1-7,10-14,16
X	EP 377488 A1 (MERCK & CO., INC.), 11 July, 1990 (11.07.90), & US 5030640 A & AU 9047392 A & CA2007117 A & ZA 9000049 A & JP 2-231486 A	1,3-6,11-14, 16
X	EP 338352 A2 (MERCK PATENT G.M.B.H.), 25 October, 1989 (25.10.89), & DE 3812755 A & AU 8932688 A & JP 1-311064 A & ZA 8902759 A & HU 54678 A & US 4987133 A	1,3,4,12,13
X	EP 242173 A1 (PFIZER LTD.), 21 October, 1987 (21.10.87), & US 4863948 A & AU 8771442 A & IL 82205 A & FI 8701635 A & CA 1295616 A & DK 8701950 A & HU 44528 A & ZA 8702703 A & JP 62-255474 A & AN 1038451 A & US 4990509 A & US 5114952 A	1,3,4,12,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07382

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4540581 A (BRISTOL-MYERS CO.), 10 September, 1985 (10.09.85), & DE 3407861 A & FR 2541999 A & ZA 8401485 A & DK 8401406 A & BE 899069 A & SE 8401181 A & AU 8425240 A & GB 2135883 A & CH 659067 A & CA 1235662 A & US 4574129 A & CA 1235705 A	1, 3, 4, 6, 12, 13
X	EP 8653 A1 (BOEHRINGER C.H., SOHN), 19 March, 1980 (19.03.80), & DE 2833140 A & JP 55-20783 A & DK 7903176 A & FI 7902356 A & NO 7902485 A & AU 7949303 A & ES 482888 A & ES 482897 A & ES 482898 A & ZA 7903861 A & CA 1132550 A & IL 57916 A & US 4378361 A & US 4581367 A & US 4647563 A	1, 6, 13
X	US 3705233 A (ALLEN & HANBURY LTD.), 05 December, 1972 (05.12.72), & GB 1200886 A & DK 7504293 A	1, 3, 4, 6, 12, 13
X	US 2908691 A (G.D. SEARLE & CO.), 13 October, 1959 (13.10.59), (Family: none)	1, 3-6, 12, 13
X	Tetrahedron Lett., (2001), 42(43), p.7671-4	1, 3, 4, 12, 13
X	Chemical Abstracts, Vol.135, abs.No.344399, RN=371752-47-5	1, 3, 4, 12
X	Chemical Abstracts, Vol.132, abs.No.152006, RN=258267-67-3	1, 3-5, 12
X	J.Org.Chem., (1991), 56(14), p.4403-7	1, 3-5, 12, 13
X	Chemical Abstracts, Vol.109, abs.No.128763	1, 3, 4, 12, 13
X	J.Med.Chem., (1982), 25(6), p.670-9	1, 3, 4, 12, 13
X	J.Med.Chem., (1980), 23(11), p.1268-9	1, 3, 4, 12, 13
X	Can.Med.Chem., (1976), 54(8), p.1262-77	1, 3, 4, 12
X	Chemical Abstracts, Vol.64, abs.No.2041e-f	1, 3-5, 12, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07382

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claim 15 pertain to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/14, 209/16, 405/12, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 413/12, 498/06,
A61K31/4045, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/538, 31/55, 31/4545, 31/5383,
A61P1/16, 3/04, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/14, 209/16, 405/12, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06, 413/12, 498/06,
A61K31/4045, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/538, 31/55, 31/4545, 31/5383,
A61P1/16, 3/04, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/64133 A1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.) 2002.08.22 (ファミリーなし)	1, 3-7, 10, 11-14, 16
X	WO 96/16038 A1 (DAINIPPON PHARM. CO., LTD.) 1996.05.30 & JP 6-345731 A & AU 9510341 A	1, 3-6, 12-14, 16
PX	WO 02/74306 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2002.09.26 (ファミリーなし)	1, 3-6, 10, 12-14, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/40182 A2(DAINIPPON PHARM. CO., LTD.) 2001. 06. 07 & US 6458824 B1 & AU 2001015505 A & EP 1235801 A1 & BR 2000015913 A & JP 2003-515587 A & NO 2002002541 A	1, 3-14, 16
X	WO 01/17513 A2(TAKEDA CHEM. IND., TLD.) 2001. 03. 15 & JP 2001-316292 A & EP 1212090 A2 & NO 2002001036 A	1, 3-7, 10-14, 16
X	WO 00/21508 A2(SANOFI-SYNTHELABO) 2000. 04. 20 & FR 2784582 A & AU 9958686 A & EP 1121108 A2 & JP 2002-527377 A & US 6310050 B1	1, 3-7, 10-14, 16
X	JP 11-255743 A(DAINIPPON PHARM. CO., LTD.) 1999. 09. 21 (ファミリーなし)	1-7, 9-14, 16
X	JP 8-165276 A(DAINIPPON PHARM. CO., LTD.) 1996. 06. 25 (ファミリーなし)	1, 3-6, 12-14, 16
X	WO 96/16938 A1(DAINIPPON PHARM. CO., LTD.) 1996. 06. 06 & CA 2206307 A & AU 9539366 A & BR 9509827 A & EP 801059 A1 & CN 1174549 A & HU 77308 A & IL 116178 A & ZA 9510130 A & JP 8-231504 A & NO 9702427 A & FI 9702275 A & US 5817689 A & HK 1003886 A	1-7, 10-14, 16
X	EP 377488 A1(MERCK & CO., INC.) 1990. 07. 11 & US 5030640 A & AU 9047392 A & CA 2007117 A & ZA 9000049 A & JP 2-231486 A	1, 3-6, 11-14, 16
X	EP 338352 A2(MERCK PATENT G. M. B. H.) 1989. 10. 25 & DE 3812755 A & AU 8932688 A & JP 1-311064 A & ZA 8902759 A & HU 54678 A & US 4987133 A	1, 3, 4, 12, 13
X	EP 242173 A1(PFIZER LTD.) 1987. 10. 21 & US 4863948 A & AU 8771442 A & IL 82205 A & FI 8701635 A & CA 1295616 A & DK 8701950 A & HU 44528 A & ZA 8702703 A & JP 62-255474 A & CN 1038451 A & US 4990509 A & US 5114952 A	1, 3, 4, 12, 13
X	US 4540581 A(BRISTOL-MYERS CO.) 1985. 09. 10 & DE 3407861 A & FR 2541999 A & ZA 8401485 A & DK 8401406 A & BE 899069 A & SE 8401181 A & AU 8425240 A & GB 2135883 A & CH 659067 A & CA 1235662 A & US 4574129 A & CA 1235705 A	1, 3, 4, 6, 12, 13

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 8653 A1 (BOEHRINGER C. H. , SOHN) 1980. 03. 19 & DE 2833140 A & JP 55-20783 A & DK 7903176 A & FI 7902356 A & NO 7902485 A & AU 7949303 A & ES 482888 A & ES 482897 A & ES 482898 A & ZA 7903861 A & CA 1132550 A & IL 57916 A & US 4378361 A & US 4581367 A & US 4647563 A	1, 6, 13
X	US 3705233 A (ALLEN & HANBURYS LTD.) 1972. 12. 05 & GB 1200886 A & DK 7504293 A	1, 3, 4, 6, 12, 13
X	US 2908691 A (G. D. SEARLE & CO.) 1959. 10. 13 (ファミリーなし)	1, 3-6, 12, 13
X	Tetrahedron Lett. , (2001), 42(43), p. 7671-4	1, 3, 4, 12, 13
X	Chemical Abstracts, vol. 135, abs. no. 344399, RN=371752-47-5	1, 3, 4, 12
X	Chemical Abstracts, vol. 132, abs. no. 152006, RN=258267-67-3	1, 3-5, 12
X	J. Org. Chem. , (1991), 56(14), p. 4403-7	1, 3-5, 12, 13
X	Chemical Abstracts, vol. 109, abs. no. 128763	1, 3, 4, 12, 13
X	J. Med. Chem. , (1982), 25(6), p. 670-9	1, 3, 4, 12, 13
X	J. Med. Chem. , (1980), 23(11), p. 1268-9	1, 3, 4, 12, 13
X	Can. J. Chem. , (1976), 54(8), p. 1262-77	1, 3, 4, 12
X	Chemical Abstracts, vol. 64, abs. no. 2041e-f	1, 3-5, 12, 13

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 15 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。